UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO RETROSPETIVA DA RESPOSTA AO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA GENGIVOESTOMATITE CRÓNICA EM GATOS INFETADOS COM O VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

MARTA AZEVEDO LOPES DA SILVA

ORIENTADOR(A):
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

AVALIAÇÃO RETROSPETIVA DA RESPOSTA AO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA GENGIVOESTOMATITE CRÓNICA EM GATOS INFETADOS COM O VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

MARTA AZEVEDO LOPES DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI
PRESIDENTE
Doutor Luís Miguel Alves Carreira

VOGAIS
Doutora Solange Judite Roque Coelho Alves
Gil Neves
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

ORIENTADOR(A):
Doutora Lisa Alexandra Pereira Mestrinho

2021

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Marta Azevedo Lopes da Silva

Título da Tese ou Dissertação: Avaliação Retrospetiva da Resposta ao Tratamento Cirúrgico da Gengivoestomatite Crónica em Gatos infetados com o Vírus da Leucemia Felina

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2021

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

☒ Clínica ☐ Produção Animal e Segurança Alimentar

☐ Morfologia e Função ☐ Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. ~~É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.~~
3. ~~DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.~~

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 21 de Janeiro de 2021

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: Marta Azevedo Lopes da Silva

Agradecimentos

Aos meus pais, pelos ensinamentos de força, trabalho e perseverança transmitidos. Pelo apoio que sempre me souberam dar, em todas as fases da minha vida. Por confiarem e acreditarem em mim. Obrigada pai e mãe.

À minha irmã e irmão mais novos, pela paciência e por me terem cedido o monopólio da sala de estar em todas as épocas de exame (muito agradecida!).

Aos meus avós, pelo carinho e ânimo que nas vossas palavras sempre encontrei.

Ao João, pelo apoio constante e incentivo em dar sempre o melhor de mim.

À Professora Doutora Lisa Mestrinho, a minha orientadora da Dissertação de Mestrado. Obrigada por toda a ajuda e disponibilidade facultadas nesta fase final do meu percurso. Agradeço todo o incentivo e desafios entregues, bem como os conhecimentos transmitidos. Foi uma honra.

À Professora Isabel Neto, pela disponibilidade para me ajudar na análise estatística.

À Doutora Cátia Oliveira, da Clínica Veterinária Espaço do Gato, por ter contribuído significativamente na obtenção de casos para o presente estudo.

Aos colegas de turma, do primeiro ao último ano de curso, com os quais tive a sorte e felicidade de me cruzar.

Aos companheiros de estágio, pela partilha, apoio, e trabalho em equipa.

À Laurinha, Ana Isabel, Jo Carriço, Henrique, Michael Days, Rita, Nadi, Piquetó e às “manas” Vi e Raquelina, pela amizade que tanto estimo, pelas aventuras partilhadas e pelo apoio nos momentos mais complicados deste percurso. Que nos aturemos por muitos anos mais!

À Nídia e ao João, os meus padrinhos de curso, por todos os conselhos e ajuda que me deram ao longo destes anos, pela amizade e apoio.

Aos amigos de sempre, Sofia, Mariju, Cati, Tony e Queiroz, pela amizade duradoura, por juntos sermos sempre umas autênticas crianças desaustinadas. Felizmente há coisas que nunca mudam.

E à Hustyzinha, a minha eterna companheira de quatro patas.

Avaliação retrospetiva da resposta ao tratamento cirúrgico da Gengivoestomatite Crónica em gatos infetados com o Vírus da Leucemia Felina

Resumo

A gengivoestomatite crónica felina (GECF) é uma doença inflamatória oral multifatorial. O respetivo tratamento cirúrgico com extrações dentárias apresenta globalmente os melhores resultados clínicos a longo-prazo, embora a sua eficácia varie entre os 70 e os 80%. Os gatos infetados com o vírus da leucemia felina (FeLV) podem apresentar afeções dentárias e também GECF.

Neste estudo retrospetivo, o objetivo foi verificar em que medida o FeLV poderia interferir com o prognóstico pós-cirúrgico da GECF, a médio-longo prazo. Como tal, foram incluídos no estudo gatos submetidos a extrações dentárias por GECF: 22 gatos positivos para o FeLV (Grupo F) e 23 gatos negativos para esse retrovírus (Grupo C).

Foi possível constatar que, comparativamente com o grupo controlo, os gatos com GECF com FeLV possuíam significativamente mais glossite, mais periodontite e menos estomatite proliferativa. Tinham também um prognóstico pós-cirúrgico significativamente pior. No entanto, nos dois grupos, a extensão das extrações dentárias e a necessidade de tratamento médico complementar anterior e posterior à cirurgia não estavam significativamente associadas ao prognóstico pós-cirúrgico. No Grupo F, os gatos que recidivaram apresentaram significativamente menor probabilidade de melhorar clinicamente com a cirurgia dentária. Adicionalmente, constatou-se que desde a cirurgia, o tempo de vida dos gatos do Grupo F foi menor comparativamente com o Grupo C, embora não de forma significativa.

Este estudo sugere que o benefício do tratamento cirúrgico da GECF é menor em gatos com FeLV.

Palavras-chave: gengivoestomatite crónica felina, gato, extração dentária, vírus da leucemia felina, prognóstico pós-cirúrgico

Retrospective evaluation of the clinical outcome of the surgical treatment of feline chronic gingivostomatitis in cats infected with Feline Leukemia Virus

Abstract

Feline chronic gingivostomatitis (FCGS) is a multifactor oral inflammatory disease. Surgical treatment with tooth extraction is the approach that globally has the best long term clinical outcome. However, its efficacy varies between 70 to 80%. Cats infected with feline leukemia virus (FeLV) might show dental abnormalities and have FCGS.

In this retrospective study, the objective was to verify how could FeLV be involved with post-surgical outcome of FCGS, in the medium-long term. Therefore, cats that went under dental extractions for FCGS were included in this study: 22 cats FeLV-positive (Group F) and 23 cats that tested negative for this retrovirus (Group C).

It was possible to verify that, in comparison with the control group, cats with FCGS and FeLV had significantly more glossitis, more periodontitis and less proliferative stomatitis. They also had a significantly worst post-surgical outcome. However, in both groups, the extent of tooth extraction and the need for complementary medical treatment before and after surgery were not significantly associated with post-surgical clinical outcome. In Group F, cats that relapsed had significantly less probability to become clinically better with dental surgery. Also, it was found that since the surgery, the lifetime of cats of Group F was shorter than the one verified on Group C. Nevertheless, the difference was not statistically relevant.

This study suggests that the benefit of surgical treatment for FCGS is lower in cats with FeLV.

Keywords: feline chronic gingivostomatitis, cat, tooth extraction, feline leukemia virus, post-surgical outcome

Índice

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Abreviaturas

%	percentagem
AB(s)	antibiótico(s)
Ac(s)	anticorpo(s)
Ag(s)	antigénio(s)
AINEs	anti-inflamatórios não esteróides
ASCs	células mesenquimatosas do tecido adiposo (do inglês *Adipose Stem Cells*)
AZT	zidovudina
CAMV	centros de atendimento médico-veterinários
CD	grupo de diferenciação (do inglês *cluster of differentiation*)
CEIE	Comissão de Ética para Investigação e Ensino
CO_2	dióxido de carbono
COHAT	do inglês *Comprehensive Oral Health Assessment and Treatment*
COVID-19	doença por SARS coronavírus 2
DP	doença periodontal
EDT	eficácia do tratamento
EF	extrações dentárias faseadas
ELISA	ensaios por imunoabsorção enzimática
EP	extração dentária parcial
ET	extração dentária total
ex.º	exemplo
FCV	calicivírus felino (do inglês *Feline Calicivirus*)
FeLV	vírus da leucemia felina (do inglês *Feline Leukemia Virus*)
FHV	herpesvírus felino (do inglês *Feline Herpesvirus*)
FIV	vírus da imunodeficiência felina (do inglês *Feline Immunodeficiency Virus*)
FMVUlisboa	Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa
GC(s)	glucocorticóide(s)
GECF	gengivoestomatite crónica felina
HCVC	do espanhol *Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid*
HEV-FMV	Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa
IC	imunocomplexos
IC 95%	intervalo de confiança de 95%
IFA	teste de imunofluorescência indireta
IFN-α	interferão-alfa

IFN-γ	interferão-gama
IFN-ω	interferão-ómega
IFN	interferão(ões)
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
Ig(s)	imunoglobulina(s)
IL	interleucina
IRC	insuficiência renal crónica
kg	quilograma
L1	antigénio expresso em células mielo-monocíticas
LR	lesão de reabsorção dentária
LVI-FMV-Ulisboa	Laboratório de Virologia e Imunologia da FMVUlisboa
MHC	complexo maior de histocompatibilidade
mg	miligrama
ml	mililitro
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro
MSCs	células mesenquimatosas do estroma (do inglês *Mesenchymal Stem Cells*)
NK	do inglês *Natural Killer*
OR	razão de possibilidades (do inglês *odds ratio*)
PAAF	punção aspirativa de agulha fina
PCR	reação em cadeia da polimerase (do inglês *Polymerase Chain Reaction*)
p27	proteína viral 27
rFeIFN-ω	interferão recombinante ómega felino
rHuIFN-α	interferão alfa-2a recombinante humano
SDAI	do inglês *Stomatitis Disease Activity Index*
Th	padrão de expressão de citoquinas
TMCAC	tratamento médico complementar anterior à cirurgia
TMCPC	tratamento médico complementar posterior à cirurgia
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor-α*)
TMPR	tratamento médico para recidiva
TS	tempo de sobrevida

I – Descrição das atividades de estágio

O estágio no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária foi realizado na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia, na medida em que foi distribuído entre duas instituições, perfazendo uma duração total de 1037 horas. A primeira parte do estágio (parte extra-curricular), realizou-se no *Hospital Clínico Veterinario Complutense* (HCVC) - *Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid*, ao abrigo do programa ERASMUS. A segunda parte (estágio curricular) concretizou-se no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-FMV), sob a orientação da Professora Doutora Lisa Mestrinho.

1. *Hospital Clínico Veterinario Complutense* (HCVC):

O HCVC é um hospital reconhecido internacionalmente, com uma vasta casuística e casos referenciados de todas as partes de Espanha. Ao abrigo do programa ERASMUS, o HCVC possibilita a realização de um estágio com duração máxima de dois meses nos vários serviços hospitalares. Na área de Pequenos Animais de Companhia integra diversos serviços de várias especialidades: Imagiologia, Cirurgia, Anestesiologia, Medicina Geral, Endocrinologia, Gastroenterologia, Dermatologia, Reprodução, Oftalmologia, Odontologia e Hospitalização e Cuidados Intensivos. A quase totalidade das consultas funciona por marcação, de 2ª a 6ª feira, entre as 8h e as 14h. Como estudante Erasmus a aluna teve a oportunidade de realizar rotações em três serviços do HCVC: Endocrinologia, Anestesiologia e Imagiologia (ecografia).

Nº total de horas de estágio: 315 horas.

Duração: de 9 Setembro 2019 a 9 Novembro 2019.

Atividades realizadas em três diferentes serviços do HCVC:

Consultas de especialidade de Endocrinologia (4 semanas): uma hora antes do início das consultas, a equipa de endocrinologia, incluindo os estudantes escalonados para a especialidade, reunia-se para fazer a discussão dos casos clínicos do dia respetivo: a aluna participou no debate de opiniões relativamente à anamnese a realizar, qual o plano de diagnóstico a delinear, quais as possíveis opções terapêuticas para cada caso, entre outros assuntos relacionados com as diversas patologias endócrinas. A aluna teve também a oportunidade de fazer a recolha do historial clínico dos doentes, exames de estado geral, colheitas sanguíneas, realização de testes de diagnóstico ou monitorização de endocrinopatias e acompanhamento de diversos casos clínicos.

Anestesiologia (2 semanas): uma hora antes de dar início à entrada dos pacientes no bloco pré-cirúrgico, a equipa de anestesiologia, incluindo os estudantes escalonados para a rotação, reunia-se para fazer o debate acerca dos protocolos anestésicos a realizar, tendo

em conta o estado hígido de cada paciente e a cirurgia em si. A aluna teve a oportunidade de fazer a preparação prévia dos materiais a utilizar ao longo do procedimento anestésico, bem como de participar ativamente nas manobras de indução e monitorização anestésica e acompanhar a monitorização do animal no período de recobro pós-cirúrgico.

Ecografia (2 semanas): a aluna participou em exames ecográficos abdominais, cardíacos e reprodutivos, teve a oportunidade de realizar uma cistocentese e de participar em punções aspirativas de agulha fina (PAAFs) e biópsias ecoguiadas.

2. Hospital Escolar Veterinário (HEV-FMV):

O HEV-FMV é um hospital que conta com uma grande casuística e com casos referenciados de várias partes de Portugal. Integra diversos serviços tais como consultas de Medicina Geral, Medicina Interna (consultas referenciadas), Imagiologia (radiografia, ecografia, endoscopia e tomografia computorizada), Dermatologia, Reprodução, Oncologia, Oftalmologia, Cirurgia, Hospitalização e Internamento, bem como uma Unidade de Isolamento de Doenças Infeciosas (UIDI). A aluna teve a oportunidade e fazer rotações na maior parte dos serviços disponíveis do HEV-FMV.

Nº total de horas de estágio: 722 horas.

Duração: de 3 Fevereiro 2020 a 13 Março 2020 e de 25 Maio 2020 a 7 Agosto 2020. Importa referir que o estágio ficou temporariamente suspenso entre 13 de Março e 25 de Maio de 2020, devido às medidas de contingência aplicadas aos alunos estagiários do HEV-FMV pela pandemia provocada pelo COVID-19.

Atividades realizadas nos diferentes serviços do HEV-FMV:

Medicina Geral (7 semanas): anamnese ou recolha do historial clínico dos doentes, exames de estado geral, verificação do cumprimento dos planos vacinais e desparasitações, discussão de casos clínicos com o Médico Veterinário responsável, antes ou depois da consulta, nomeadamente no que dizia respeito à interpretação dos achados clínicos, dos possíveis diagnósticos diferenciais, meios de diagnóstico imprescindíveis e complementares bem como as opções terapêuticas para os casos em questão. Colheita de amostras sanguíneas, preenchimento de requisições de análises para laboratório e realização e interpretação de citologias. A aluna teve também a oportunidade de participar na assistência a situações de urgência como golpes de calor ou estados convulsivos.

Internamento (turnos diurnos): exames de estado geral, participação na passagem de casos clínicos, administração das medicações prescritas para os doentes em questão (via oral, endovenosa, subcutânea, intramuscular e transdérmica), medição de pressões arteriais, hematócritos, cálculo de taxas de fluidoterapia aplicadas a cada caso, suplementações,

auxílio no atendimento de urgências médico-cirúrgicas, colheitas sanguíneas, colocação e remoção de cateteres, realização de pensos simples.

Internamento (turnos noturnos): realização de atividades idênticas às dos turnos diurnos do internamento.

Cirurgia (4 semanas): receber os pacientes junto da receção e conferir com os respetivos proprietários que estava tudo conforme o planeado (assinatura do termo de responsabilidade, jejum, análises clínicas e confirmação do procedimento cirúrgico) antes do animal seguir para cirurgia. Preparação e administração de pré-medicações anestésicas, injeções intramusculares, subcutâneas e endovenosas, colocação e remoção de cateteres e tubos endotraqueais, colheitas sanguíneas aquando da necessidade de repetir análises nomeadamente contagens manuais de plaquetas, indução e monitorização anestésicas. Tricotomia e assepsia do campo operatório, assistência como circulante, ajudante de cirurgião, realização de suturas e monitorização do paciente no recobro pós-cirúrgico.

Imagiologia – Radiologia e Tomografia Computorizada (1 semana): posicionamento correto para as projeções requeridas e interpretação dos exames, monitorização dos pacientes que estivessem sob sedação ou anestesia geral durante o exame imagiológico, participação em mielografias e colaboração na realização dos relatórios dos exames.

Medicina Interna (2 semanas): participação em consultas de um Médico Veterinário Diplomado pelo Colégio Europeu. A aluna teve a oportunidade de acompanhar as consultas referenciadas, realizar o debate relativamente a diagnósticos diferenciais, plano de diagnóstico e possível terapêutica aplicada a cada caso. Em particular, participação em testes de estimulação com a ACTH e exames de endoscopia digestiva alta e baixa, broncoscopia, rinoscopia e vaginoscopia.

Dermatologia (1 semana): recolha do historial clínico geral e dermatológico do animal, realização de diversos testes dermatológicos tais como tricograma, raspagens cutâneas superficiais e profundas, citologias (pela técnica da fita-cola, por aposição e citologias auriculares), realização de biópsia por punch excisional com anestesia local com lidocaína e posterior realização de pontos simples para encerrar a área intervencionada.

Oftalmologia (1 semana): consultas de referência e de primeira opinião, onde a aluna teve a oportunidade de realizar um exame oftálmico completo e participar em cirurgias oftálmicas como cirurgia de cataratas e de enucleação ocular.

Oncologia (1 semana): a aluna pôde participar em primeiras consultas e consultas de reavaliação e assistir a sessões de quimioterapia e aprender como efetuar a correta manipulação de quimioterápicos.

II – Revisão bibliográfica

1. Considerações gerais

As doenças oro-dentárias e/ou maxilo-faciais constituem um problema comumente observado na clínica de pequenos animais de companhia (Niemiec et al. 2020). Podendo estar na origem de dor e desconforto significativos e implicar consequências negativas para o animal tanto a nível local, como sistémico, caso permaneçam sem tratamento (Mestrinho et al. 2015; Bellows et al. 2019; Reiter et al. 2019; Niemiec et al. 2020). No gato as afeções inflamatórias da cavidade oral são clinicamente importantes e relativamente comuns (Pedersen 1992; Reubel et al. 1992; Lommer 2013b; Reiter et al. 2019), como a doença periodontal (DP), a lesão de reabsorção dentária (LR), a gengivoestomatite crónica felina (GECF) – alvo do presente trabalho – o complexo granuloma eosinofílico e a gengivite hiperplásica juvenil (Pedersen 1992; Reubel et al. 1992; Arzi et al. 2010; Gracis 2015; Rosa 2018; Bellows et al. 2019; Niemiec et al. 2020).

2. Gengivoestomatite Crónica Felina

2.1. Caracterização geral

A GECF, ou a também já designada gengivoestomatite linfoplasmocítica (Diehl e Rosychuck 1993; Hennet 1997; Niza et al. 2004; Healey et al. 2007) é uma doença que se caracteriza por uma inflamação crónica e persistente dos tecidos mucogengivais (Harley et al. 1999; Niemiec 2008; Hennet 2014; Gracis 2015; Dokuzeylul et al. 2016; Reiter et al. 2019), considerada atualmente de etiologia multifatorial (Niemiec 2008; Lee et al. 2020). É uma doença inflamatória oral felina frustrante e insuficientemente entendida, que se pode revelar numa condição altamente dolorosa e debilitante para os gatos afetados (Diehl e Rosychuck 1993; Healey et al. 2007; Niemiec 2014).

2.2. Prevalência e predisposição

Na população geral felina, a prevalência da GECF pode variar entre 0.7% a 12% (Harley et al. 2003; Healey et al. 2007; Reiter et al. 2019). Estima-se que, aproximadamente, 72% dos médicos veterinários depara-se com um ou mais casos de GECF por semana (Healey et al. 2007).

A GECF pode ocorrer em qualquer idade, embora a maioria dos gatos seja diagnosticado quando na fase adulta, com uma média de 6 a 7 anos de idade (Healey et al. 2007; Johnston 2012; Mestrinho et al. 2015; Reiter et al. 2019). No gato jovem, pode ser indistinguível de uma gengivite juvenil, sendo esta última autoliminante e que se estende até ao final da erupção dentária (Healey et al. 2007; Johnston 2012; Mestrinho et al. 2015; Reiter et al. 2019). Não foi possível identificar qualquer predisposição de raça ou sexual para a

GECF (Healey et al. 2007, Gracis 2015) embora certos autores afirmem a existência de uma predisposição de certas raças puras felinas como a Abissínio, Persa, Himalaia, Birmanês, Siamês e a Somali, podendo apresentar quadros mais graves da doença (Tenorio et al. 1991; Pedersen 1992; Day e Hall 2008; Tilley e Smith 2008). Adicionalmente, um estudo recente sugere que possa existir uma predisposição genética para a GECF, uma vez que os gatos afetados exibem proporções diferentes de linfócitos T (Vapniarsky et al. 2020).

2.3. Quadro clínico e lesional

O número e localização das lesões é variável, no entanto, considera-se que a particular localização na mucosa oral caudal (estomatite ou mucosite caudal) seja um ponto-chave do quadro lesional da GECF (Hennet 2014; Gracis 2015) (Figura 1). As lesões inflamatórias podem afetar a gengiva e os tecidos que se encontram para além da junção mucogengival. Desta forma, a gengivite, periodontite, estomatite bucal e/ou caudal, úlceras do palato e língua e, menos frequentemente, glossite e faringite, são algumas das lesões que se podem observar em gatos com GECF (Tilley e Smith 2008; Healey et al. 2007; Hennet 2014; Gracis 2015; Winer et al. 2016). Por sua vez, as lesões inflamatórias crónicas da GECF caracterizam-se tipicamente por ser simétricas bilaterais, focais ou difusas, friáveis ao toque e manipulação, sangrando facilmente, e eritematosas, podendo ser do tipo proliferativo ou ulcero-proliferativo (Diehl e Rosychuck 1993; Day e Hall 2008; Niemiec 2008; Rolim et al. 2016; Lommer 2013b; Reiter et al. 2019).

Nem todos os gatos manifestam os mesmos sinais clínicos ou sintomas, e a ocorrência de cada sinal clínico é variável de indivíduo para indivíduo (Healey et al. 2007; Bellei et al. 2008; Rolim et al. 2016). Não obstante, os gatos com GECF podem apresentar alterações comportamentais (ex.º depressão, letargia, agressividade ou distanciamento social), perda de peso secundária a disfagia e/ou anorexia, linfadenopatia mandibular, relutância à abertura e manipulação da boca, vocalização durante a alimentação ou outras ações que impliquem o uso da boca, pelo baço e em mau estado (pela redução da atividade de *grooming*), sangramento oral, halitose geralmente marcada e ptialismo (Niemiec 2008; Tilley e Smith 2008; Gracis 2015; Dokuzeylul et al. 2016; Reiter et al. 2019). Em casos mais graves, podem chegar a apresentar estados de desidratação e subnutrição preocupantes (Diehl e Rosychuck 1993; Niza et al. 2004; Healey et al. 2007; Bellei et al. 2008; Niemiec 2014).

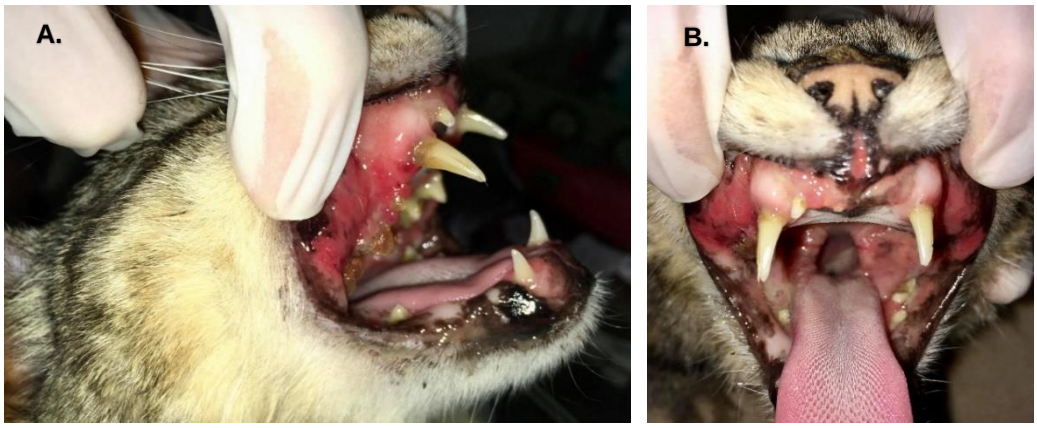


Figura 1 – Apresentação clínica de uma gata com 12 anos de idade, diagnosticada com GECF e resultado positivo para o Calicivírus Felino (FCV). A) Bucoestomatite e gengivite exuberantes, bem como DP presente. B) Aparente ausência dos incisivos maxilares que à radiografia encontravam-se sob o tecido gengival inflamado, mucosite caudal exuberante e tecidos friáveis que à manipulação sangravam facilmente. Fotografias originais.

2.4. Análises laboratoriais

Não existem alterações específicas no hemograma e bioquímicas destes gatos, no entanto, na maioria dos casos, pode observar-se neutrofilia (Johnston 2012; Arzi et al. 2016; Reiter et al. 2019) e uma hipergamaglobulinémia policlonal (Diehl e Rosychuck 1993; Harley et al. 2003; Arzi et al. 2016). Na realidade pode-se verificar aumentos significativos dos níveis séricos de imunoglobulina (Ig) G, IgM e IgA, apesar de, na saliva, a elevação verifica-se apenas nas IgG e IgM ao contrário da IgA (Harley et al. 2003; Johnston 2012). Este aspeto é relevante na patogénese da GECF, por poder aumentar a predisposição à ocorrência de repetidas e persistentes infeções orais (Harley et al. 2003). Adicionalmente, a percentagem de células T *cluster of differentiation* (CD) 8+ (células T citotóxicas) no sangue encontra-se aumentada, resultando num decréscimo do rácio T CD4+/CD8+ (Arzi et al. 2016; Arzi et al. 2017; Vapniarsky et al. 2020). Este facto deve-se a uma desregulação sistémica dos linfócitos T CD8+ devido a um aumento, em circulação, de células efetoras ativadas e de memória T CD8+ e, em simultâneo, uma redução de células de memória centrais, sugerindo um processo inflamatório não resolvido (Vapniarsky et al. 2020). A resposta imunitária que se verifica nestes gatos é predominantemente celular citotóxica, aberrante e exacerbada, reforçando a sugerida base viral persistente ou recorrente (Pedersen 1992; Harley et al. 2011; Arzi et al. 2016; Vapniarsky et al. 2020).

2.5. Histopatologia

Histologicamente as lesões na GECF caracterizam-se por ter um exuberante infiltrado linfoplasmocítico ao nível da mucosa e submucosa oral (Day e Hall 2008; Hennet 2014; Arzi et al. 2016; Vapniarsky et al. 2020). Observa-se uma grande quantidade de linfócitos (tanto células B como T) e plasmócitos – células produtoras de anticorpos (Ac)/imunoglobulinas –

indicativo da ocorrência de um processo inflamatório crónico (Pedersen 1992; Verstraete 1999; Harley et al. 2011; Hennet 2014). Eventualmente podem observar-se alguns mastócitos, macrófagos e neutrófilos (Rolim et al. 2016; Arzi et al. 2010; Vapniarsky et al. 2020). Por sua vez, a caracterização imunohistoquímica das lesões orais da GECF permitiu constatar um predomínio de plasmócitos do isótipo IgG, em detrimento dos isótipos IgA e IgM (Harley et al. 2011). Vapniarsky et al. (2020), constatou uma substancial abundância de células B no infiltrado tecidular, contrastando com o reduzido número de células B na circulação sistémica, o que pode ser explicado pela mobilização destas células mediante a influência de citoquinas pró-inflamatórias (ex.º interferão-gama (INF-ɣ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α)). Para além do mais, as células T são predominantemente células T CD8+, constando também células T CD4+, mas em menor número (Harley et al. 2011). Este aumento das células T CD8+ verificado nas lesões da GECF sugere a existência de uma resposta imunitária celular citotóxica subjacente que, mais uma vez, parece suportar a hipótese de que uma infeção viral possa estar na base do desenvolvimento da GECF (Harley et al. 2011; Arzi et al. 2016). Um trabalho realizado por Harley et al. (2011), onde foram analisadas biópsias da mucosa oral de 30 gatos com GECF, verificou que o aumento da gravidade das lesões orais relacionava-se com o aumento do número de células CD97a+ (maior parte plasmócitos), células L1+ (sobretudo neutrófilos), células T CD3+ e com o aumento de expressão de proteínas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC) classe II. Para além do mais, na mucosa oral afetada de gatos com GECF foi possível caracterizar o padrão de expressão de citoquinas que, comparativamente com a mucosa oral de gatos saudáveis, identificaram-se aumentos substanciais da expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) das interleucinas (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 e interferão-gama (IFN-ɣ) (Harley et al. 1999; Day e Hall 2008). Harlet et al. (1999) verificou uma maior expressão de IL-6 em lesões numa fase mais inicial ao invés das lesões mais evoluídas e bem estabelecidas onde se expressava principalmente a IL-4. Os resultados sugerem que, com a evolução das lesões por GECF, o padrão de expressão de citoquinas altera-se e passa de um perfil de resposta do tipo 1 (Th1) para uma resposta mista entre Th1 e Th2 (Harley et al. 1999; Day e Hall 2008).

2.6. Etiopatogenia

Atualmente, à GECF é atribuída uma origem multifatorial (Niemiec 2008; Hennet 2014; Gracis 2015). A hipótese globalmente mais aceite é a de que os gatos afetados desenvolvem uma resposta imunitária alterada e excessiva a antigénios presentes na cavidade oral – de origem infeciosa ou não – admitindo que múltiplos mecanismos possam estar envolvidos (Tenorio et al. 1991; Day e Hall 2008; Johnston 2012; Hennet 2014; Gracis 2015; Winer et al. 2016).

2.6.1. Influência de agentes bacterianos

Do conhecimento da autora, até à data nenhuma bactéria foi consistentemente associada à GECF, sendo que o papel exato destes agentes na patogenia da GECF ainda está por estabelecer (Diehl e Rosychuck 1993; Hennet 2014; Rolim et al. 2016). Para além da flora bacteriana oral ser altamente diversificada, as mesmas bactérias que são isoladas em gatos com GECF, estão também presentes em gatos saudáveis (Love et al. 1990; Quimby et al. 2008; Dolieslager et al. 2013; Rolim et al. 2016; Rodrigues et al. 2019).

No entanto, têm-se verificado que a flora oral em gatos com GECF parece ser menos diversificada que aquela encontrada em gatos saudáveis, sendo a *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* a bactéria que aparenta ser mais prevalente (Dolieslager et al. 2011). Outros estudos sugerem a *Bartonella henselae* como possível agente causal da GECF, pelo facto da estomatite ser um dos sinais clínicos apresentados pelos gatos por ela afetados, no entanto, não foi possível estabelecer uma associação significativa (Quimby et al. 2008; Dowers et al. 2010). Adicionalmente, dos poucos gatos onde *Tannerella forsythia* foi identificada, mais de metade das biopsias pertenciam a casos de GECF grave (Dolieslager et al. 2013). Num trabalho desenvolvido por Rodrigues et al. (2019), através de técnicas de sequenciação genética mais avançadas, com o objetivo de avaliar o microbioma sub-gengival de gatos com periodontite e GECF, foi permitido constatar que o grupo de bactérias mais abundantes em gatos com GECF pertenciam ao Filo Bacteroidetes. As bactérias do género *Treponema*, *Porphyromonas*, e *Peptostreptococcus* spp. – geralmente associadas à DP – foram encontradas tanto em gatos com doença oral (periodontite e GECF) como em gatos saudáveis e as bactérias do género *Treponema*, *Snowella* e *Filifactor* spp. foram as mais abundantes em geral, sendo que em gatos com patologia oral (periodontite e GECF) encontravam-se significativamente em maior número. Estes achados parecem apoiar a hipótese de que a placa bacteriana poderá desempenhar um papel relevante no desenrolar da GECF (Lommer 2013b; Rodrigues et al. 2019).

2.6.2. Influência de vírus

Diversos vírus têm vindo a ser implicados na patogenia da GECF, estando no topo dessa lista o Calicivírus Felino (FCV) (Dowers et al. 2010; Reiter et al. 2019; Vapniarsky et al. 2020). Outros agentes virais como o Vírus da Imunodeficiência Felina (FIV), o Vírus da Leucemia Felina (FeLV) e o Herpesvirus Felino tipo-1 (FHV-1) também têm sido alvo de estudo (Tenorio et al. 1991; Pedersen 1992; Dokuzeylul et al. 2016).

2.6.2.1. Calicivírus Felino

O FCV é um vírus altamente contagioso, que apresenta uma elevada taxa de mutação e uma grande variabilidade genética e antigénica (Arenas 2001; Foley 2007; Radford et al. 2009). É um agente patogénico do sistema respiratório superior e da cavidade oral, cujo principais sinais clínicos são as úlceras orais e/ou linguais, febre e infeção respiratória das vias aéreas superiores (Reubel et al. 1992; Radford et al. 2009; Hennet 2014). Por sua vez, a ocorrência de estomatite caudal crónica parece estar significativamente associada com a infeção por FCV (Thompson et al. 1984; Lommer e Verstraete 2003; Radford et al. 2009; Hennet et al. 2011; Dowers et al. 2010; Johnston 2012). Apesar de, até à data, não ter sido possível reproduzir experimentalmente a forma crónica da doença por FCV (Knowles et al. 1991; Reubel et al. 1992), diversos estudos vieram a constatar que a prevalência deste vírus nos gatos com GECF (aproximadamente 40-90%) é substancialmente superior à da população geral felina (aproximadamente 20-30%) (Thompson et al. 1984; Diehl e Rosychuck 1993; Hennet 1997; Rodrigues 2012; Hennet 2014; Gracis 2015; Reiter et al. 2019). Apesar da gravidade das lesões não parecer estar associada com a carga viral de FCV (Druet e Hennet 2017), a presença de úlceras linguais aparenta ser sugestivo de uma infeção subjacente por este vírus (Hennet 1997; Rodrigues 2012; Druet e Hennet 2017). Adicionalmente, gatos simultaneamente portadores crónicos de FCV e seropositivos para o FIV estão mais predispostos a desenvolver lesões orais, nomeadamente estomatite, bem como os gatos co-infetados com FCV/ FIV/ FeLV em simultâneo (Tenorio et al. 1991; Hennet 1997; Rodrigues 2012). Contudo, mesmo com a forte relação que parece existir entre o FCV e a GECF, os trabalhos desenvolvidos não conseguiram comprovar de forma consistente e inequívoca que a infeção crónica por FCV seja a causa primária e direta (Tenorio et al. 1991; Quimby et al. 2008; Gracis 2015; Reiter et al. 2019). Inclusivamente, nas amostras de lesões orais de 27 gatos com GECF do estudo de Rolim et al. (2016), em nenhuma se detetaram antigénios FCV. Assim, pressupõe-se que seja uma provável resposta imunitária excessiva à infeção crónica do vírus que constitua um aspeto importante na patogenia da GECF (Dowers et al. 2010; Druet e Hennet 2017).

Relativamente à vacina existente para o FCV, esta tem a vantagem de contribuir para uma morbilidade menor, mitigando os sinais clínicos passíveis de aparecerem numa infeção aguda por FCV, no entanto, tem uma eficácia incompleta e variável, pois não protege contra todas as estirpes virais e não impede a infeção e excreção do vírus (Dawson et al. 1991; Tenorio et al. 1991; Arenas 2001; Foley 2007).

2.6.2.2. Vírus da Imunodeficiência Felina

Já em 1992, segundo Pedersen e, mais recentemente em 2020, por Little et al. (2020), é frisado o facto de que as doenças oro-dentárias felinas – onde se inclui a GECF – são comumente encontradas em felídeos infetados por retrovírus, nomeadamente o FIV. Em

gatos com doença da cavidade oral a prevalência do FIV pode variar aproximadamente entre 5% a 37% (Tenorio et al. 1991; Kornya et al. 2014; Burling et al. 2017; Silva et al. 2019). Por sua vez, na GECF, a prevalência do vírus varia sensivelmente entre 4% a 22% (Diehl e Rosychuck 1993; Quimby et al. 2008; Jennings et al. 2015; Rolim et al. 2016), não constituindo uma prevalência significativamente diferente da encontrada na população geral de gatos (Hennet 2014; Gracis 2015). Relativamente ao quadro clínico causado pelo FIV – análogo felino do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Pedretti et al. 2005; Hosie et al. 2009; Miller et al. 2017) – este advém de uma resposta alterada do sistema imunitário e inflamatório, que pode resultar na disfunção das células imunitárias, imunossupressão ou infeções secundárias ao FIV (Kobayashi et al. 2007; Hosie et al. 2009; Miller et al. 2017). O quadro clínico comumente associado pode caracterizar-se por rinite crónica, linfadenopatia, perda de peso, glomerulonefrite ou sinais de GECF (Hosie et al. 2009; Miller et al. 2017). No que diz respeito à relação entre o FIV e a GECF, pensa-se que este vírus, devido à imunossupressão que gera, poderá desempenhar um papel no agravamento da GECF, por predispor os gatos a agravamento das lesões e infeções secundárias (Tenorio et al. 1991; Kornya et al. 2014; Reiter et al. 2019). Adicionalmente, a inflamação oral é dos sinais clínicos mais comuns em gatos seropositivos para FIV e, comparativamente com os gatos seronegativos, as lesões inflamatórias orais tendem a ser mais graves (Tenorio et al. 1991; Diehl e Rosychuck 1993). Inclusivamente, num estudo de Gil et al. (2013), verificou-se que as úlceras orais e a gengivite foram os achados clínicos mais frequentes em gatos naturalmente infetados pelos retrovírus FIV e FeLV, sendo que a estomatite caudal foi particularmente prevalente em gatos FIV seropositivos. Por outro lado, nesse mesmo estudo, todos os gatos co-infetados FIV/ FCV exibiam gengivoestomatite. Não obstante, ainda está por entender se o FIV tem ou não um papel direto na patogenia da GECF (Quimby et al. 2008; Dokuzeylul et al. 2016; Silva et al. 2019).

2.6.2.3. Vírus da Leucemia Felina

À semelhança do FIV, o FeLV – um retrovírus capaz de induzir depressão do sistema imunitário, anemia e/ou linfoma (Lutz et al. 2009) – pode contribuir para uma resposta imunitária aberrante ou insuficiente e, consequentemente, contribuir para a extensão e gravidade da inflamação oral (Niemiec 2008; Johnston 2012; Kornya et al. 2014). Num estudo de Rolim et al. (2016), em 8 de 27 (29.6%) gatos com GECF, foram detetados, por imunohistoquímica, antigénios FeLV no epitélio e infiltrado celular, contrariamente ao FIV e ao FCV, dos quais não se detetaram antigénios, sugerindo assim uma possível implicação do FeLV na etiopatogenia da GECF. Por outro lado, encontram-se descritos alguns casos de gatos infetados com FeLV que apresentaram gengivites graves, estomatite caudal e/ ou úlceras linguais crónicas (Tenorio et al. 1991; Pedersen 1992; Reiter et al. 2019). Não obstante, o papel que vários autores atribuem ao FeLV na etiologia da GECF carece de

relevância (Pedersen 1992; Quimby et al. 2008; Dolieslager et al. 2011; Hennet 2014; Reiter et al. 2019) e embora esse papel esteja igualmente por esclarecer, acredita-se que o vírus poderá atuar, não como agente causal, mas como agente deteriorante do estado geral do animal e potenciador do agravamento da gengivite e outras lesões orais pelo seu efeito deletério no sistema imunitário (Thompson et al. 1984; Niza et al. 2004; Lutz et al. 2009; Dokuzeylul et al. 2016).

2.6.2.4. Herpesvírus Felino tipo-1

O FHV-1 é um vírus altamente contagioso (Thiry et al. 2009) e um agente patogénico que afeta essencialmente o sistema respiratório superior e os olhos dos gatos, consistindo num agente causal da rinotraqueíte viral felina, muitas vezes associada a outros agentes infeciosos, como o FCV e bactérias (Arenas 2001; Thiry et al. 2009; Druet e Hennet 2017; Reiter et al. 2019). Mais de metade dos gatos que recuperam da infeção por FHV-1 – caracterizada geralmente por doença do sistema respiratório superior – tornam-se portadores do vírus, acabando por disseminá-lo intermitentemente, geralmente em associação a períodos de maior stresse (Pedersen 1992; Arenas 2001; Thiry et al. 2009; Dowers et al. 2010). Não obstante, o seu papel na etiologia da GECF é algo controverso (Pedersen 1992; Lommer e Verstraete 2003; Dowers et al. 2010; Hennet 2014; Reiter et al. 2019), pois de forma infrequente podem ser encontradas lesões ulcerativas na língua, palato e filtro nasal em gatos com FVH-1 (Pedersen 1992; Lommer e Verstraete 2003; Dowers et al. 2010; Reiter et al. 2019). Lesões agudas de úlceras linguais são sugestivas de infeção por FHV-1 (Hennet 1997). Adicionalmente, não é do conhecimento da autora a existência de um estudo que tenha conseguido estabelecer uma relação causa-efeito direta que fosse significativa entre a GECF e a infeção pelo FHV-1 (Quimby et al. 2008; Dowers et al. 2010; Reiter et al. 2019).

2.6.3. Influência do ambiente

O ambiente onde o felino se insere pode ser relevante na patogénese da GECF, por poder constituir um dos múltiplos fatores que contribui para o estabelecimento e/ou progressão desta complexa doença (Diehl e Rosychuck 1993; Quimby et al. 2008; Johnston 2012; Reiter et al. 2019; Silva et al. 2019). Em seres humanos, o stresse age como imunossupressor e pode estar associado a um decréscimo da excreção de IgA na saliva (referida na subseção 2.4.) (Diehl e Rosychuck 1993). Adicionalmente, os gatis, colónias de gatos numerosas ou as casas com “sobrepopulação” de gatos, estão associados a níveis maiores de stresse e a uma maior proximidade entre os felídeos que, por sua vez, facilita a transmissão dos diversos agentes patogénicos, nomeadamente vírus, como o FCV (Radford et al. 2009; Reiter et al. 2019). Para além disso, autores como Johnston (2012) e Reiter et al. (2019), frisam a constatação de que os gatos provenientes destes ambientes stressantes parecerem ser aqueles que mais precocemente são afetados pela GECF.

2.6.4. Influência de reações de hipersensibilidade

Certos autores colocam também a hipótese de que uma possível reação de hipersensibilidade aos antigénios da cavidade oral, nomeadamente da placa bacteriana, possa levar ao desenvolvimento da GECF (Tenorio et al. 1991; Quimby et al. 2008; Johnston 2012; Rodrigues et al. 2019). Em relação ao papel que os alergénios alimentares possam desempenhar, nomeadamente as proteínas, ainda não se encontra bem esclarecido (Diehl e Rosychuck 1993; Day e Hall 2008). Não obstante, um estudo retrospetivo em medicina humana, verificou que os pacientes com doença da mucosa oral estavam significativamente mais predispostos a ter hipersensibilidade a alérgenos alimentares e que a maioria melhorou mediante o teste de evicção alimentar (Wray et al. 2000). Oferecer dietas hipoalergénicas a gatos com GECF, apesar de não ter uma eficácia direta comprovada, pode contribuir como medida adjuvante na melhoria clínica desta doença oral (Wray et al. 2000; Niza et al. 2004).

2.7. Diagnóstico

De modo a fazer um correto e eficaz maneio da GECF é imprescindível uma abordagem diagnóstica adequada e coerente, abordando o animal como um todo (Dokuzeylul et al. 2016; Reiter et al. 2019). Assim, importa realizar inicialmente uma anamnese e recolha completa do historial clínico do animal, com especial atenção para o historial específico da cavidade oral, de forma a identificar potenciais fatores causais, predisponentes ou de agravamento das lesões orais (Hennet 2014; Dokuzeylul et al. 2016; Reiter et al. 2019), bem como listar todos os possíveis diagnósticos diferenciais para as alterações clínicas e lesionais observadas (Tilley e Smith 2008). A realização do exame físico completo, com especial atenção à avaliação da cabeça e pescoço, também servirá para descartar à partida alguma doença sistémica que possa estar presente ou outras condições subjacentes (Niza et al. 2004; Bellei et al. 2008; Johnston 2012; Hennet 2014; Reiter et al. 2019). No mínimo, dever-se-á analisar hemograma e bioquímicas gerais, bem como fazer urianálise completa, pois estão indicadas para assessorar possíveis alterações concomitantes (Niemiec 2008; Hennet 2014; Dokuzeylul et al. 2016; Reiter et al. 2019). Por vezes, gatos com GECF apresentam valores renais alterados, sugestivos de insuficiência renal crónica (Hennet 1997). O exame detalhado da cavidade oral deve ser realizado sob sedação ou anestesia, uma vez que a maior parte dos felídeos não vai permitir a manipulação da boca por dor e desconforto elevado (Niza et al. 2004; Hennet 2014; Dokuzeylul et al. 2016; Reiter et al. 2019) (Figura 2). No gato, os três principais diagnósticos diferenciais da GECF são a DP, a neoplasia oral (ex.º carcinoma das células escamosas) e o complexo do granuloma eosinofílico, tornando-se na mesma medida importante descartar possíveis doenças imunomediadas (ex.º penfigus vulgaris ou lupus eritematoso sistémico) ou outras alterações sistémicas (Diehl e Rosychuck 1993, Tilley e Smith 2008; Lommer 2013a). A realização de radiografias intraorais é

imperativa de modo a avaliar todos os dentes e de maneira a diagnosticar alterações oro-dentárias que podem passar despercebidas num exame rotineiro (ex.º periodontite, lesões de reabsorção dentária (LR), raízes retidas ou alterações ósseas que possam levar à suspeita de uma neoplasia). Farcas et al. (2014) demonstrou que gatos com GECF têm significativamente maior prevalência de LR de tipo I e de raízes retidas, em comparação com gatos sem GECF, bem como periodontite com maior perda de osso alveolar (Farcas et al. 2014).

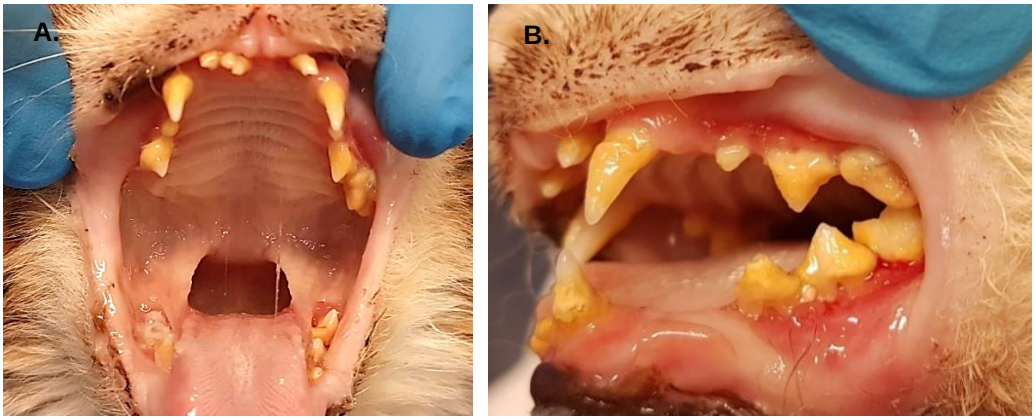


Figura 2 – A e B) Gata diagnosticada com GECF e DP avançada. Apresentou resultado positivo no teste de despiste do FeLV. Fotografia gentilmente cedida pela Professora Doutora Lisa Mestrinho.

Relativamente à utilidade da biópsia das lesões orais, apesar dos achados histopatológicos não serem específicos da GECF, indicam, contudo, a presença de um processo inflamatório crónico na mucosa oral felina, uma vez que o número e proporção maior de linfócitos e células plasmáticas indica cronicidade (Pedersen 1992; Niemiec 2008; Hennet 2014). Quando as lesões não são as tipicamente encontradas na GECF, a biópsia permite descartar outros diagnósticos diferencias (Niza et al. 2004; Niemiec 2008; Hennet 2014; Reiter et al. 2019).

Por fim, o animal pode beneficiar da realização de despistes de agentes infeciosos, nomeadamente de vírus como o FCV, FHV-1, FIV e FeLV, mediante os métodos adequados (Pedersen 1992; Niza et al. 2004; Dokuzeylul et al. 2016). A determinação do rácio de células T CD4+/ CD8+, bem como o perfil de citoquinas, pode ser útil como ferramenta de estudo, também para consolidar o diagnóstico de GECF (Arzi et al. 2016).

2.8. Tratamento

A complexa e ainda hoje pouco esclarecida etiologia da GECF e a variabilidade individual na apresentação clínica e na resposta aos tratamentos disponíveis, não permitiu que atualmente se possa afirmar a existência de um tratamento curativo e totalmente eficaz a longo-prazo (Pedersen 1992; Reiter et al. 2019). Como tal, coloca-se como objetivo

primordial do tratamento da GECF conseguir a maior redução possível da inflamação oral e da carga de antigénios orais, restabelecendo o equilíbrio, e eliminando a dor (Hennet 2014; Gracis 2015; Reiter et al. 2019; Niemiec et al. 2020).

2.8.1. Primeira abordagem

Como tratamento de primeira linha poder-se-á optar por uma abordagem mais conservadora, visando efetuar um controlo da placa dentária (Reiter et al. 2019), com intuito de atenuar a reação inflamatória e a progressão da GECF (Diehl e Rosychuck 1993; Quimby et al. 2008; Johnston 2012). A aplicação de medidas em casa é de difícil implementação, uma vez que o elevado nível de dor oral e consequente relutância por parte do animal em receber o tratamento, podem dificultar a aplicação deste (Lommer 2013b; Hennet 2014; Dokuzeylul et al. 2016). Recomenda-se a administração tópica de soluções, pastas ou géis antissépticos/ antibacterianos, essencialmente à base de clorexidina (Bellows 2010; Clarke et al. 2010; Gracis 2015; Niemiec 2020). Igualmente, o felídeo poderá beneficiar de escovagens diárias e dietas ou biscoitos que favoreçam o atrito sobre a placa bacteriana e fortaleçam as gengivas do animal (Hennet et al. 2007; Bellows 2010; Gracis 2015; Niemiec 2020). Géis antibacterianos à base de ascorbato de zinco podem promover um significativo decréscimo de placa bacteriana (Clarke 2001) e géis à base de adelmidrol, ácido hialurónico e fitostigmina, têm também potenciais benefícios terapêuticos na redução da gengivite e na recuperação pós-cirúrgica de gatos com GECF (Clarke 2001; Bonello e Squarzoni 2008; Dahiya e Kamal 2013; Mestrinho et al. 2019). Não obstante, o controlo apenas em casa é difícil de manter, e muitas vezes torna-se necessário submeter o gato a uma limpeza dentária completa ou COHAT (*Comprehensive Oral Health Assessment and Treatment*) (Johnston 2012; Niemiec et al. 2020). Para a GECF, devido ao seu carater crónico e muitas vezes refratário, com esta primeira abordagem raramente se conseguem resultados satisfatórios a longo prazo (Niza et al. 2004, Niemiec 2014; Bellows et al. 2019; Reiter et al. 2019).

2.8.2. Abordagem cirúrgica

Atualmente, a abordagem cirúrgica mediante extrações dentárias, apesar de não consistir num tratamento curativo da GECF, é a abordagem que, a longo-prazo, apresenta os melhores resultados, sendo assim, por muitos autores considerado, o tratamento de eleição da GECF (Niemiec 2008; Druet e Hennet 2017; Reiter et al. 2019). Podem ser efetuadas extrações dentárias parciais (EP), onde apenas os pré-molares e molares são extraídos ou extrações dentárias totais (ET), onde todos os dentes são extraídos incluindo os caninos e incisivos (Hennet 2014; Gracis 2015). Por sua vez, as ET encontram-se indicadas para quando os tecidos à volta dos caninos e incisivos estão afetados (Niemiec 2008). Através de estudos, como os de Hennet (1997), Bellei et al. (2008) e Jennings et al. (2015), constatou-

se que, de uma maneira geral, 70% a 80% dos gatos que eram submetidos a cirurgia de extração dentária por GECF tiveram uma melhoria significativa do quadro clínico ou, até mesmo, resolução completa dos sinais clínicos, com ou sem necessidade de tratamento médico complementar. Inclusivamente, no estudo de Hennet (1997) e de Bellei et al. (2008) a cirurgia de extração dentária promoveu a cura clínica em aproximadamente 60% dos casos. Contudo, aproximadamente 20% dos felídeos submetidos a extrações dentárias não tem melhorias clínicas (Hennet 1997; Bellei et al. 2008; Jennings et al. 2015). Nesta abordagem, o recurso a um odontograma e radiografias pré e pós-cirúrgicas é fundamental para assegurar que todos os dentes foram alvo de avaliação e extração estipulada, bem como verificar se ocorre a ausência de algum dente, fraturas ou raízes retidas (Johnston 2012; Reiter et al. 2019). As consultas de reavaliação devem ser nos 5-7 dias e 10-14 dias após a intervenção cirúrgica, sendo importantes para verificar o grau de inflamação e/ou cicatrização oral, bem como apurar se há a necessidade de instituir alguma terapêutica médica suplementar (Bellows et al. 2019; Reiter et al. 2019). Em relação à extensão das extrações dentárias, a escolha entre efetuar EP ou ET, o que os estudos apontam é que não existe diferença estatisticamente significativa entre realizar uma ou outra, isto é, o tipo de cirurgia dentária realizado não é fator interferente no resultado pós-cirúrgico a médio-longo prazo (Jennings et al. 2015; Druet e Hennet 2017), o que pode colocar em questão o suposto papel da placa bacteriana na GECF (Jennings et al. 2015). Por vezes, devido ao tempo prolongado sob anestesia ou dificuldade da cirurgia, poder-se-á ponderar fazer a intervenção cirúrgica de forma faseada, isto é, em dois tempos cirúrgicos diferentes (Verstraete 1999; Johnston 2012; Reiter et al. 2019). No intra e pós-operatório é fundamental garantir uma boa analgesia, mediante um protocolo anestésico que inclua bloqueios anestésicos regionais com lidocaína ou bupivacaína, para controlar a dor durante o período de recobro, acrescido de opiáceos (ex.º buprenorfina) ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (ex.º meloxicam ou carprofeno) (Niza et al. 2004; Johnston 2012; Reiter et al. 2019), sendo importante que o animal leve medicação para casa que permita prolongar a terapêutica analgésica, no mínimo, até 14 dias pós-cirúrgicos (Jennings et al. 2015). Globalmente, é importante que o felídeo tenha uma alimentação de qualidade de modo a permitir o fortalecimento do estado geral do animal, desenvolvimento de uma resposta eficaz pelo sistema imunitário e reunião das condições necessárias para uma boa cicatrização dos tecidos (Lommer 2013a; Reiter et al. 2019). Nos casos mais graves, por vezes torna-se útil hospitalizar os animais para colocação de um tubo de alimentação nasogástrico ou esofágico, durante os primeiros dias de recobro, ou até que o gato comece a comer por si só (Verstraete 1999; Hennet 2014; Reiter et al. 2019).

2.8.3. Abordagem médica

A maior parte dos proprietários de gatos com GECF, encontra-se algo relutante em considerar o tratamento cirúrgico numa primeira fase (Niemiec 2014; Reiter et al. 2019). Assim, tendencialmente, mais de metade dos gatos com GECF, já fizeram algum tipo de tratamento médico antes de serem submetidos a cirurgia com extrações dentárias (Oliveira 2017; Fernandes 2019). Por sua vez, existe toda uma panóplia de fármacos aos quais se pode recorrer para tratar a GECF, no entanto, globalmente, a longo prazo apresentam eficácia limitada (Tilley e Smith 2008; Niemiec 2014). A terapêutica vai depender também do empenho do proprietário do animal e do temperamento do gato. O tratamento médico será invariavelmente para o resto da vida do animal, sendo que alguns fármacos apresentam importantes efeitos secundários quando administrados a longo-prazo (Sparkes et al. 2010; Niemiec 2014). Especificamente, os imunossupressores (ex.º glucocorticóides), podem estar associados a efeitos adversos quando utilizados durante longos períodos de tempo (Kyles et al. 2000; Winer et al. 2016). Até ao momento, dos tratamentos médicos sugeridos para a GECF, nenhum permite obter uma resposta positiva e repetível a longo-prazo (Niemiec 2014; Jennings et al. 2015).

2.8.3.1. Antibióticos

O uso de antibióticos (ABs) deve ser ponderado caso a caso (Bellows et al. 2019). A melhoria do quadro clínico que podem proporcionar é de caráter essencialmente temporário, ou seja, uma vez descontinuada a antibioterapia, os sinais clínicos tendencialmente voltam a aparecer (Niemiec 2014). A problemática emergente das antibiorresistências e o facto da antibioterapia não constituir um tratamento curativo para a GECF, fazem com que a utilização rotineira deste grupo de fármacos no maneio médico da doença não se verifique (Dolieslager et al. 2011; Johnston 2012). Não obstante, são úteis quando iniciados no período que antecede a cirurgia de extrações dentárias, uma vez que reduzem a carga bacteriana oral e permitem uma melhor cicatrização dos tecidos (Niemiec 2008; Reiter et al. 2019), sendo preferíveis ABs com boa penetração óssea e um espectro de ação alargado (Dolieslager et al. 2011). Assim, vários autores sugerem a administração de ABs por via sistémica, como a clindamicina, metronidazol ou amoxicilina com ácido clavulânico (Diehl e Rosychuck 1993; Nimiec 2008; Johnston 2012; Hennet 2014), no decurso de aproximadamente 2 a 3 semanas (Hennet 2014).

2.8.3.2. Fármacos imunomoduladores

Depreendendo a forte vertente imunomediada que a GECF parece ter, entende-se o porquê de ser este o grupo de fármacos atualmente mais utilizado para tentar resolver o quadro clínico desta doença, associado ou não a uma abordagem cirúrgica (Day 2008; Kyles et al. 2000; Foley 2007; Niemiec 2014). Dos fármacos imunomoduladores com relevância para a GECF, constam as substâncias que estimulam o sistema imunitário, como o interferão (IFN) e as células mesenquimatosas do estroma (MSCs), e substâncias com propriedades supressoras do sistema imunitário, como os glucocorticóides (GCs) e a ciclosporina (de Mari et al. 2004; Pedretti et al. 2005; Tizard 2013; Arzi et al. 2016).

2.8.3.2.1. Glucocorticóides

Globalmente, o grupo dos GCs consiste no grupo de fármacos mais comumente usadas em medicina veterinária, pelas suas propriedades imunomoduladoras (supressoras) e anti-inflamatórias (Day 2008; Niemiec 2008; Tizard 2013; Niemiec 2014), constituindo, dentro do grupo de medicamentos imunomoduladores, o conjunto de fármacos mais prescrito na GECF refratária à terapêutica cirúrgica (Hennet et al. 2011; Lommer 2013a; Niemiec 2014; Reiter et al. 2019), sendo que os estudos reportam melhorias clínicas de aproximadamente 80% (Diehl e Rosychuck 1993; Hennet 2014). O seu mecanismo de ação compreende a regulação da transcrição de genes-alvo, atuando assim, no aumento da transcrição de genes anti-inflamatórios e na diminuição de genes inflamatórios (Lowe et al. 2008). A nível do sistema imunitário, os GCs, promovem a desmarginação dos neutrófilos e consequente diminuição da sua diapedese, deprimem a função dos macrófagos e a maturação de células apresentadoras de antigénios e reduzem a proliferação de linfócitos e redistribuem-nos pelos compartimentos extravasculares (Day 2008; Tizard 2013). Por sua vez, a administração de GCs por longos períodos-de-tempo é uma prática clínica que gera alguma controvérsia e que implica efeitos adversos já bem documentados (Lowe et al. 2008; Papich 2018). Como tal, devido essencialmente às suas ações metabólicas e imunossupressoras (Lowe et al. 2008; Ferguson e Hoenig 2018; Papich 2018) o seu uso deve ser atentamente ponderado. Assim, quando se trata de abordar medicamente uma condição crónica como a GECF, recorrendo a GCs, o objetivo é conseguir chegar a uma dose de GC mínima e administrá-lo em dias alternados (Lowe et al. 2008). O GC comumente usado em gatos com GECF é a prednisolona, que pode ser dada em doses anti-inflamatórias (0.55-1.1mg/kg/dia) ou imunossupressoras (2.2-8.8mg/kg/dia), sendo gradualmente reduzidas (Lowe et al. 2008; Hennet et al. 2011). Idealmente, a prednisolona deve ser administrada numa dose mínima eficaz (ex.º 2 mg/kg em dias alternados, reduzindo a dose ao longo do tempo) (Johnston 2012). Por outro lado, as injeções subcutâneas ou intramusculares de acetato de metilprednisolona – GC de longa duração – podem ser recomendadas ou no início da terapêutica, para reduzir a dor oral exacerbada, ou nos casos onde o proprietário do animal

não consiga administrar, por via oral, a medicação (ex.º gato agressivo) (Lowe et al. 2008; Niemiec 2008; Leal et al. 2013). Este GC começa a ter ação nas primeiras 24h a 48h e o efeito dura entre 3 a 6 semanas (Lowe et al. 2008). Não obstante, importa relembrar que a administração prolongada de GCs pode envolver o desenvolvimento de Cushing iatrogénico, Diabetes Mellitus secundária, alterações cutâneas, poliúria, polidipsia, imunossupressão e consequentes infeções secundárias (Day 2008; Lowe et al. 2008; Leal et al. 2013; Niemiec 2014). Inclusivamente, é relativamente comum a eficácia da corticoterapia reduzir aos longo dos meses (Diehl e Rosychuck 1993; Lommer 2013a).

2.8.3.2.2. Ciclosporina

A ciclosporina, no tratamento da GECF, é especialmente útil nos casos refratários ao tratamento médico-cirúrgico e/ou como alternativa aos GCs (Lommer 2013a; Niemiec 2014; Papich 2018). Possui efeitos imunossupressores (Latimer et al. 1986; Bernsteen et al. 2000; Lommer 2013a; Tizard 2013) que, contrariamente aos GCs, não causa significativa mielossupressão e supressão da imunidade não específica (Papich 2018). A ciclosporina, inibidora do ligando da calcineurina, tem um mecanismo de ação que primariamente bloqueia as respostas Th1 e impede a montagem da resposta imunitária citotóxica, inibindo a ativação de subpopulações de células T *helper*, bloqueia a transcrição de genes de citoquinas pro-inflamatórias (ex.º IL-2, IL-4, IFN- γ) e indiretamente tem efeitos supressores nas células B, nas células *natural killer* (NK), macrófagos, eosinófilos e mastócitos (Latimer et al. 1986; Bernsteen et al. 2000; Lommer 2013a; Tizard 2013). Assim, a ciclosporina possui um efeito benéfico para inúmeras doenças imunomediadas, sejam autoimunes (ex.º lúpus eritematoso sistémico), sejam doenças inflamatórias cutâneas, intestinais, ou orais, como a GECF (Robson 2003; Vercelli et al. 2006; Day 2008; Lommer 2013a). Adicionalmente, num estudo realizado por Lommer (2013a), 9 dos 16 gatos com GECF refratária ao tratamento de extração dentária, receberam ciclosporina na dose 2.5 mg/kg, duas vezes ao dia durante um mínimo de 6 semanas de duração do estudo. Contrariamente ao grupo placebo, a melhoria foi estatisticamente significativa no grupo de gatos que receberam a ciclosporina: 77.8% dos gatos verificou uma melhoria clínica superior a 40%, em média o grupo de gatos que fez o tratamento com ciclosporina teve uma melhoria de 52.7%. No entanto, a biodisponibilidade da administração oral da ciclosporina variou consideravelmente entre gatos, indo de encontro ao verificado noutros estudos (Bernsteen et al. 2000; Robson 2003). No estudo de Lommer (2013a), observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos relativamente à biodisponibilidade oral da ciclosporina, sendo que aqueles que tinham níveis séricos de ciclosporina maiores que 300ng/ml, tinham uma melhoria significativa de 72.3%. Posteriormente ao estudo estar completo, continuou a verificar-se progressiva melhoria clínica dos gatos que responderam positivamente à ciclosporina. Adicionalmente, um estudo retrospetivo anterior de Vercelli et al. (2006), verificou que os gatos com GECF refratária à

terapêutica com GCs, quando submetidos a tratamento com ciclosporina, 50% entrava em remissão completa dos sinais clínicos e os outros 50% obtinham melhorias razoáveis. Importa, contudo, referir que a administração de ciclosporina, embora já demonstrada ser relativamente segura (Mehl et al. 2003; Lommer 2013a; Roberts et al. 2014), associa-se a alguns efeitos secundários, quando numa dose elevada ou administração prolongada no tempo, como a hipersalivação, diarreias intermitentes, hiperplasia gengival, aparecimento de infeções assintomáticas não diagnosticadas (ex.º toxoplasmose), potencial toxicidade renal e gastrointestinal e aumento da susceptibilidade de desenvolver neoplasia oral (Latimer et al. 1986; Robson 2003; Tizard 2013; Roberts et al. 2014). Assim, torna-se fundamental adequar a dose de ciclosporina mediante a absorção e resposta, bem como fazer controlos regulares dos parâmetros hematológicos e bioquímicos (Niemiec 2008; Tilley e Smith 2008).

2.8.3.2.3. Interferão

O interferão (IFN) é uma citoquina com propriedades antivirais, imunomoduladoras (estimuladora) e anti-tumorais (Priosoeryanto et al. 1995; Tateyama et al. 1995; Pestka et al. 2004; Ohe et al. 2008; Hosie et al. 2009; Hennet et al. 2011). Existem 3 tipos de IFN (I, II e III) (Pestka et al. 2004). Relativamente aos IFN de tipo I, como o interferão-alfa (IFN-α) e interferão-ómega (IFN-ω), estes têm atividade antiviral não-específica, atuando essencialmente nos mecanismos de defesa inatos, enquanto que os IFN de tipo II, como o interferão-gama (IFN-γ), são produzidos pelos linfócitos T e células NK, estimulando a imunidade celular adquirida contra a infeção viral (Doménech et al. 2011; Gómez-Lucía 2019). O emprego destas moléculas no tratamento de diversas doenças imunomediadas tem vindo a ser estudado (Pestka et al. 2004).

Em medicina veterinária, os IFN mais utilizados são os do tipo I, salientando-se o Interferão Recombinante Ómega Felino (rFeIFN-ω) e o Interferão Recombinante Alfa Humano (rHuIFN-α) (Pestka et al. 2004; Gil et al. 2013). O rFeIFN-ω (Virbagen Omega®, Virbac) é o único IFN licenciado para uso em medicina veterinária, em cães e gatos, na Europa, Austrália e alguns países asiáticos (Ballin et al. 2014; Gil et al. 2014). Sendo os IFN moléculas espécie-específicas, o rFeIFN-ω tem a vantagem de, por ser uma molécula homóloga felina, poder ser administrado ao felídeo ao longo de toda a sua vida, implicando uma menor probabilidade de desenvolvimento de Acs neutralizantes, o que torna a sua aplicação segura e com raros efeitos adversos (de Mari et al. 2004; Hosie et al. 2009; Doménech et al. 2011; Gil et al. 2013). O rFeIFN-ω tem demonstrado ação antiviral não só contra os retrovírus FIV e FeLV, mas também contra o FCV e FHV-1 (de Mari et al. 2004; Gómez-Lucía et al. 2009; Doménech et al. 2011; Hennet et al. 2011; Gil et al. 2013; Ballin et al. 2014). No que diz respeito à aplicação desta citoquina no tratamento da GECF, apesar dos mecanismos de ação do rFeIFN-ω ainda não estarem totalmente estabelecidos, independentemente do protocolo a utilizar, o fármaco parece atuar sobre a imunidade inata,

mediante a redução do estímulo e processos pró-inflamatórios, permitindo restaurar a resposta imunitária local (Tovey 2002; Domenéch et al. 2011; Niemiec 2014; Leal et al. 2013). Por sua vez, encontra-se recomendado para os casos refratários de GECF, essencialmente se afetados pelo FCV ou FIV, recomendado também como alternativa aos GCs em casos refratários à corticoterapia ou em casos onde a administração de GCs não esteja indicada (ex.º gatos que simultaneamente têm GECF e diabetes mellitus tipo II) (Hennet et al. 2011, Leal et al. 2013; Niemiec 2014). Adicionalmente, o rFeIFN-ω tem documentado efeito benéfico no tratamento de úlceras orais, gengivite e estomatite caudal (Hennet et al. et al. 2011; Gil et al. 2013). Por sua vez, a molécula pode ser administrada localmente pela via transmucosa ou intralesionalmente (nomeadamente no início da terapêutica com IFN) ou sistemicamente pela via subcutânea (Hennet et al. 2011; Johnston 2012).

A administração de rHuIFN-α, à semelhança do rFeIFN-ω, tem a capacidade de ativar a imunidade celular, potenciando a resposta Th1, tem igualmente efeitos imunoestimuladores, antivirais e anti-proliferativos (Tovey 2002; Pedretti et al. 2005; Leal et al. 2013). O rHuIFN-α tem vindo a ser usado em gatos afetados por retroviroses, tanto pela via sistémica como parental, apresentando resultados igualmente promissores (Niza et al. 2004; Pedretti et al. 2005; Doménech et al. 2011; Hennet et al. 2011; Gil et al. 2013). Contrariamente ao rFeIFN-ω, o rHuIFN-α tem a desvantagem de poder levar à formação de Acs neutralizantes que, por sua vez, podem resultar numa redução dos seus efeitos terapêuticos (Doménech et al. 2011).

2.8.3.2.4. Terapia celular – células estaminais

A utilização de células multipotentes como as células mesenquimatosas do estroma (*Mesenchymal Stem Cells* - MSCs), particularmente as isoladas a partir do tecido adiposo *(Adipose Stem Cells* – ASCs*),* têm vindo a ser alvo de estudo, nomeadamente no que diz respeito ao benefício que podem proporcionar no tratamento de doenças imunomediadas e inflamatórias, tanto em medicina humana como em medicina veterinária (Arzi et al. 2016; Arzi et al. 2017). As MSCs têm propriedades regenerativas e cicatrizantes, efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios potentes, modelam igualmente as respostas imunitárias inata e adquirida, inibindo a proliferação de linfócitos T e alterando a função dos linfócitos B, bem como suprimem os mecanismos de apresentação de antigénios (Arzi et al. 2016; Arzi et al. 2020). No que diz respeito à GECF, especialmente a casos recidivantes, ensaios experimentais recorrendo a ASCs autólogas e alogénicas demonstraram melhorias clínicas em 72% e 57% dos casos, respetivamente (Arzi et al. 2016; Arzi et al. 2017). Devido à predominância e desregulação de células T na GECF (Vapniarsky et al. 2020) e à capacidade das MSCs para diminuírem a proliferação destas células, nomeadamente as células T CD8+ efetoras (Arzi et al. 2016; Arzi et al. 2017; Arzi et al. 2020) sugere que poderá

estar indicada uma terapêutica sistémica com MSCs, embora mais estudos e esclarecimentos sejam ainda necessários (Arzi et al. 2016; Winer et al. 2016).

2.8.3.3. Outras abordagens

2.8.3.3.1. Laser de dióxido de carbono

O tratamento com laser de dióxido de carbono (CO_2), globalmente, permite a remoção do tecido inflamado (Tilley e Smith 2008). Em odontologia veterinária, os principais objetivos deste tipo de tratamento na GECF consistem na remoção de tecido proliferativo, estimulação da fibrose tecidular e redução da presença de bactérias oportunistas na mucosa afetada (Lewis et al. 2007; Bellows 2013). Do conhecimento da autora, apenas foram relatados 4 casos de gatos com GECF refratária à terapêutica médico-cirúrgica e que receberam tratamento com laser de CO_2 como terapêutica puramente adjuvante, isto é, os gatos estavam a ser simultaneamente alvos de tratamento médico complementar. Num dos casos, relatado por Lewis et al. (2007), um gato com GECF refratária, realizou tratamentos com laser de CO_2 – uma sessão de tratamento mensal durante 3 meses consecutivos – simultaneamente à administração de prednisona que foi sendo reduzida ao longo do tempo e que apenas terminou 20 meses após o início do tratamento. Apesar de se ter verificado resolução da inflamação oral, sem recidiva um ano após o tratamento, a melhoria observada não pôde ser direta e inteiramente associada com a eficácia do tratamento a laser (Lewis et al. 2007). Em 2013, por Bellows et al. (2013), foram relatados outros 3 casos de gatos com GECF igualmente refratária ao tratamento médico-cirúrgico, e que beneficiaram a longo-prazo das sessões de tratamento com laser de CO_2, cujo protocolo foi praticamente idêntico ao descrito por Lewis et al. (2007). Apesar dos seus potenciais efeitos benéficos, ainda não existem dados e estudos suficientes que permitam comprovar o efeito benéfico do laser de CO_2 na GECF (Reiter et al. 2019).

2.8.3.3.2. Implantes de ouro

Os sais de ouro possuem efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e propriedades antimicrobianas (Diehl e Rosychuck 1993; Fricker 1996; Day 2008; Zainali et al. 2010). Têm a capacidade de reduzir a função dos macrófagos e minimizar a produção de citoquinas pró-inflamatórias (Fricker 1996; Day 2008; Zainali et al. 2010). A terapêutica mediante a colocação de implantes de ouro, ou também denominada crisoterapia, consiste na inserção de fragmentos de ouro em locais específicos (Jaeger et al. 2006; Roveredo 2018). A curto-médio prazo não se verificaram efeitos adversos associados ao uso localizado de compostos à base de sais de ouro, com algum efeito localizado dos mesmos e sem potenciais implicações sistémicas adversas (Zainali et al. 2010; Roveredo 2018). Em medicina veterinária, um estudo relativo à colocação de implantes de ouro em cães com displasia da

anca (Jaeger et al. 2006) e um estudo de Roveredo (2018) em gatos com GECF refratária ao tratamento médico-cirúrgico, mostraram resultados satisfatórios, no entanto, pouco robustos.

2.8.3.3.3. Lactoferrina bovina

A lactoferrina é uma glicoproteína com uma forte ligação ao ferro no plasma e que está presente em várias secreções corporais (ex.º leite, saliva, lágrima) (Caccavo et al. 2002; Kobayashi et al. 2007). Tem propriedades antibacterianas, por conseguir neutralizar os efeitos tóxicos dos lipopolissacarídeos das bactérias Gram-negativas e tornar indisponível o ferro livre do organismo para utilização por parte das bactérias (Caccavo et al. 2002), tem ações anti-inflamatórias e imunomoduladores, através da redução da produção de citoquinas pró-inflamatórias (Kobayashi et al. 2007) e ação anticancerígena (Caccavo et al. 2002; Kobayashi et al. 2007). Certos autores aconselham a aplicação tópica de lactoferrina bovina na mucosa oral como terapêutica adjuvante no tratamento da GECF (Niza et al. 2004; Tilley e Smith 2008; Hung et al. 2014).

2.9. Prognóstico

Até ao momento não existe um tratamento totalmente curativo para a GECF, sendo difícil prever uma resposta individual a cada estratégia (Johnston 2012; Gracis 2015). Tendencialmente, os casos refratários de GECF, com lesões proliferativas a nível da cavidade oral caudal, com possível extensão à faringe, justificam um prognóstico pouco favorável (Tilley e Smith 2008).

3. Vírus da Leucemia Felina

O vírus da Leucemia Felina (FeLV) é um vírus RNA, da família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae e género *Gammaretrovirus* sp. e que, por sua vez, tem a capacidade de afetar espécies domésticas e algumas selvagens pertencentes à família Felidae, da qual faz parte o gato doméstico (Lutz et al. 2009; Little et al. 2020). Este retrovírus felino oncogénico (de Mari et al. 2004; Hartmann 2015), primeiramente descrito por Jarret et al. (1964), que detetou o vírus num conjunto de gatos que apresentava linfossarcoma, mantém atualmente uma distribuição geográfica generalizada (Sykes e Hartmann 2014; Little et al. 2020). O FeLV possui 4 subtipos (A, B, C e T) que se diferenciam pelo seu espetro de células hospedeiras e influenciam a expressão clínica da doença (Lutz et al. 2009; Sykes e Hartmann 2014). Por sua vez, o subtipo A está envolvido em todas as infeções, uma vez que somente este consegue ser transmitido entre gatos (Lutz et al. 2009; Figueiredo e Júnior 2011). Relativamente ao modo de transmissão, este pode ocorrer horizontalmente entre gatos que partilham os mesmos espaços ou horizontalmente e/ou verticalmente entre progenitoras infetadas e os seus gatinhos (Arenas 2001; Little et al. 2020). O modo mais frequente de transmissão consiste no horizontal, através do contacto próximo e prolongado entre felídeos

(ex.º lambeduras, *grooming* mútuo, partilha de taças de comida ou água) e, menos frequentemente, por mordedura, transmissão transplacentária, através do leite materno ou através de transfusões sanguíneas (Figueiredo e Júnior 2011; Sykes e Hartmann 2014).

Não obstante, a prevalência do FeLV ao longo dos anos tem reduzido consideravelmente, muito graças à extensa testagem e vacinação. Atualmente, pode variar consoante a localização geográfica e a densidade populacional de gatos, entre os 3% e os 20% (de Mari et al. 2004; Hartmann et al. 2007; Gleich et al. 2009; Lutz et al. 2009; Rodrigues 2012; Sykes e Hartmann 2014; Burling et al. 2017; Stavisky et al. 2017). Em Portugal, a prevalência do vírus ronda os 8.8%, fazendo parte do grupo de países onde se verificam as prevalências de FeLV mais altas da Europa (Studer et al. 2019).

3.1. Fatores de risco

Os estudos que visaram identificar os fatores de risco associados ao FeLV, permitiram reconhecer como principais fatores: a idade, densidade populacional de gatos, acesso à rua, o estado hígido do animal e o contato próximo com gatos infetados (Lutz et al. 2009; Burling et al. 2017; Little et al. 2020). Parece existir uma resistência ao vírus relacionada com a idade. A idade média com que os gatos são infetados ronda os 3 anos, sendo mais comum nos gatos adultos. No entanto, quando a exposição ocorre em gatos com menos de 4 meses de idade, tendencialmente correm maior risco de desenvolver a forma progressiva da infeção (Grant et al. 1980; Gleich et al. 2009; Lutz et al. 2009; Sykes e Hartmann 2014). Gatos com condição corporal baixa, sinais de doença musculoesquelética, co-infetados com FIV, que apresentam doença oral ou do sistema respiratório estão associados a um risco maior de testar positivo para o FeLV (Gleich et al. 2009; Burling et al. 2017; Stavisky et al. 2017). Um estudo de Gleich et al (2009), aponta para um maior risco de testar positivo para o FeLV em gatos machos inteiros ou gatos que demonstrassem um comportamento mais agressivo.

3.2. Patogenia e quadro clínico

O FeLV tem no seu núcleo a enzima transcriptase reversa, que lhe permite passar o material genético de RNA para DNA e formar o designado provírus, o qual entra no núcleo da célula hospedeira e integra-se no seu material genético (Arenas 2001). O FeLV tem a capacidade de infetar as células hematopoiéticas da medula óssea e os tecidos linfoides, replicando-se sobretudo nos linfócitos (Lutz et al. 2009; Rolim et al. 2016). Não obstante, consideram-se três possíveis evoluções de uma infeção por FeLV: a infeção abortiva – o sistema imunitário elimina eficazmente o vírus, não chega a ocorrer virémia nem a integração do provírus no genoma do hospedeiro e, por sua vez, o FeLV ou os Ags não são detetados independentemente do método utilizado – a infeção regressiva ou latente – o sistema imunitário suprime o vírus, não o elimina e, como tal, embora dificilmente o gato desenvolva

doenças associadas ao FeLV ou transmita o vírus, o DNA provírus está presente no genoma das células hospedeiras, mantendo células infetadas não produtivas em circulação e nos tecidos, permitindo uma possível reativação do vírus caso o animal esteja imunocomprometido – e infeção progressiva, onde o sistema imunitário não consegue controlar o vírus, a medula óssea é invadida e a replicação viral excede a capacidade das defesas imunitárias do hospedeiro atuarem eficazmente e, como tal, os gatos estão em risco de desenvolver doenças associados ao FeLV e de transmitir o vírus a outros felídeos (Sykes e Hartmann 2014; Little et al. 2020). Nos gatos que desenvolvem a infeção progressiva, a replicação do FeLV ocorre primeiramente ao nível dos tecidos linfoides locais, depois segue até à medula óssea e numa fase posterior dissemina-se pelo organismo e vai para os tecidos glandulares e mucosas, fase essa que está associada à excreção do vírus nomeadamente na saliva, urina e fezes (Cattori et al. 2009; Lutz et al. 2009).

Os gatos afetados por este retrovírus oncogénico podem exibir sinais como letargia, febre, mucosas pálidas e doença oral (Sykes e Hartmann 2014; Burling et al. 2017). Para além de outros sinais associados ao desenvolvimento de neoplasias, principalmente linfoma (Day e Dobson 2008), mas também leucemia, alterações medulares (ex.º anemia aplásica, mielodisplasia ou mielofibrose), doenças imunomediadas (ex.º anemia hemolítica imunomediada, trombocitopenia, glomerulonefrite ou poliarterite), alterações neurológicas, repercussões reprodutivas (ex.º transmissão transplacentária pode levar a reabsorção fetal, aborto, nado morto ou morte prematura dos gatinhos) ou infeções secundárias ou oportunistas (Cockerel et al. 1976; de Mari et al. 2004; Lutz et al. 2009; Hartmann 2011; Sykes e Hartmann 2014). Adicionalmente, um estudo retrospetivo de Gleich e Hartmann (2009), com mais de 3000 gatos, verificou que os felídeos FeLV positivos para antigénio, comparativamente com os negativos, tinham um risco acrescido de anemia, trombocitopenia, neutropenia e linfocitose.

3.3. Diagnóstico

Gatos recém-adquiridos devem ser testados, nomeadamente, os que têm um estatuto viral desconhecido ou historial de exposição a felídeos que pudessem estar infetados com o vírus (Sykes e Hartmann 2014; Little et al. 2020). Antes da vacinação para o FeLV é também essencial fazer o despiste (Little et al. 2020). Por sua vez, diversos autores afirmam não ser tão linear e fácil determinar qual o verdadeiro estado da infeção, no momento da testagem, como tal, recomendam fazer testes seriados para tentar perceber se há evolução da infeção (Levy et al. 2017; Little et al. 2020). Por exemplo, se um gato num primeiro teste for antigénio-positivo, deverá ser testado passado 6 semanas e se voltar a ter resultado positivo, poder-se-á repetir novamente o teste passado 6 a 10 semanas (Hartmann 2015). No entanto, se pelo contrário um gato obtiver um teste de antigénio positivo e num seguinte despiste, 2 a 16

semanas depois, o resultado for negativo, é possível concluir que a infeção poderá ser regressiva (Lutz et al. 2009; Levy et al. 2017; Westman et al. 2019; Little et al. 2020). Recorrer também a diferentes métodos de deteção do FeLV pode e deve ser realizado (Westman et al. 2019; Little et al. 2020).

3.3.1. Métodos diretos e indiretos

Dos métodos diretos, o mais usado de forma rotineira na prática clínica, consiste no ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para deteção da proteína viral 27 (p27), geralmente no soro ou plasma sanguíneo. Este teste indica se o felídeo tem antigenemia (presença do antigénio p27), que funciona como marcador de infeção pelo FeLV, não indicando necessariamente viremia (Arenas 2001; Hartmann et al. 2007; Lutz et al. 2009; Figueiredo e Júnior 2011; Westman 2019). Não obstante, pode recorrer-se à imunofluorescência indireta (IFA), que permite detetar, em esfregaços sanguíneos ou de medula óssea, componentes do gene Gag (antigénio FeLV) em certas células (linfócitos, neutrófilos e plaquetas), isto é, permite detetar gatos que estejam virémicos (Lutz et al. 2009; Sykes e Hartmann 2014; Little et al. 2020). Em relação ao isolamento do vírus por cultura celular, pode ser igualmente praticado, no entanto, não de forma rotineira, embora considerado como o teste de diagnóstico de eleição (Hartmann et al. 2007; Lutz et al. 2009; Levy et al. 2017). Não obstante, é possível fazer reação em cadeia da polimerase (PCR) para detetar e quantificar tanto o RNA viral, como o DNA do provírus (Lutz et al. 2009; Figueiredo e Júnior 2011; Westman et al. 2019; Little et al. 2020). O PCR tem a grande vantagem de ser a técnica mais sensível para a deteção do DNA viral, após ocorrer a transcrição reversa (RT), sendo também útil para clarificar resultados de testes ELISA inconclusivos. Assim, no caso da infeção regressiva o provírus pode ser identificado pelo PCR (Lutz et al. 2009; Westman et al. 2019; Little et al. 2020). Deste modo, tomando como exemplo o recurso simultâneo ao teste ELISA para antigénio p27 e o PCR para DNA proviral, é possível determinar: gatos que tenham simultaneamente um resultado positivo para antigénio p27 e DNA do provírus, consideram-se felídeos com infeção progressiva (Arenas 2001; Little et al. 2020), gatos que tenham um resultado negativo para antigénio p27 e, contrariamente, seja detetado DNA proviral, indica que o felídeo possa estar a desenvolver infeção regressiva ao FeLV (Lutz et al. 2009; Figueiredo e Júnior 2011; Little et al. 2020). No caso da infeção abortiva, os felídeos apresentam simultaneamente um resultado negativo ao teste ELISA para antigénio p27 e ao PCR para DNA proviral (Figueiredo e Júnior 2011).

Relativamente aos métodos indiretos de diagnóstico do FeLV, são testes que por consistirem na deteção de anticorpos contra este retrovírus, não são comumente usados, pois não conseguem discriminar entre gatos imunizados (ex.º felídeos com infeção por FeLV abortiva ou regressiva ou gatos vacinados contra o FeLV) de gatos virémicos (ex.º felídeos com infeção progressiva) (Lutz et al. 2009; Westman et al. 2019).

3.4. Tratamento

3.4.1. Tratamento de suporte

Consiste no controlo e tratamento de doenças associadas ao FeLV, como o linfoma, anemia ou infeções secundárias ou oportunistas (Hartmann 2015; Reiter et al. 2019). Deste modo, pode implicar a realização de terapêuticas que podem durar o resto da vida do animal (Sykes e Hartmann 2014). No caso do tratamento de neoplasias como o linfoma, o protocolo de quimioterapia mais usado consiste na combinação COP (vincristina, ciclofosfamida e prednisona), que pode ou não combinar outros fármacos como o clorambucil ou doxorrubicina (Arenas 2001; Day e Dobson 2008; Sykes e Hartmann 2014). Por sua vez, o uso de fármacos imunossupressores, como os GCs, uma vez que os gatos FeLV-positivo podem estar imunodeprimidos, deve ser evitado, a não ser que haja suspeita de um processo imunomediado (Day 2008; Gómez-Lucía 2019; Reiter et al. 2019).

3.4.2. Tratamento antiviral e imunomodulador

Para além do tratamento de suporte, a infeção por FeLV pode ser tratada através de dois principais grupos de fármacos: os antivíricos e os interferões, sejam usados isoladamente ou em combinação (de Mari et al. 2014; Reiter et al. 2019). No que diz respeito aos antivíricos, falta ainda comprovar a sua verdadeira eficácia *versus* a toxicidade a eles associada aquando da sua administração prolongada, que constitui um entrave ao seu uso corrente (Hartmann 2015; Gómez-Lucía 2019; Little et al. 2020). Não obstante, de um modo geral, os diversos compostos antivíricos vão interferir com uma fase específica do ciclo de replicação viral e a sua classificação depende da respetiva etapa em que atuam (Hartmann 2015). Por sua vez, a zidovudina (AZT), um inibidor da transcriptase reversa e análogo nucleosídeo, interfere com o processo viral de transcrição reversa por inibição da respetiva enzima, e pertence ao grupo de anti-retrovíricos mais utilizados (Hartmann 2015). A AZT é dos poucos compostos antivirais que se utilizam para o FeLV, no entanto, nem sempre tem resultados satisfatórios (Lutz et al. 2009; Sykes e Hartmann 2014; Little et al. 2020), possuindo como principais complicações a anemia não-regenerativa e a imunossupressão (Arenas 2001; Lutz et al. 2009). Noutro grupo de antivíricos, o grupo dos inibidores da integrase, encontra-se incluído o raltegravir, um fármaco que tem demonstrado alguns resultados promissores, nomeadamente *in vitro*, como antivírico a ser aplicado em gatos afetados pelo FeLV (Sykes e Hartmann 2014; Hartmann 2015). Inclusivamente, um estudo de Boesch et al. (2015), demonstrou que o raltegravir era relativamente seguro e potencialmente eficaz *in vivo* no tratamento de gatos infetados pelo FeLV. Adicionalmente, no mesmo estudo constatou-se que a carga de RNA viral reduzia durante o tratamento, que teve duração de 9 semanas (Boesch et al. 2015).

No que diz respeito à administração de IFN (referido anteriormente na subsecção 2.8.3.2.3), tanto o rFeIFN-ω como o rHuIFN-α, têm sido alvo de estudo, no tratamento de

retroviroses e não só, devido aos seus efeitos antivirais, imunomoduladoras e anti-tumorais (Priosoeryanto et al. 1995; Tateyama et al. 1995; Pestka et al. 2004; Ohe et al. 2008; Hosie et al. 2009; Hennet et al. 2011; Gil et al. 2013). Contudo, constata-se a falta de trabalhos experimentais bem ensaiados no que diz respeito ao seu uso em gatos infetados pelo FeLV (Hartmann 2015; Little et al. 2020). Não obstante, os resultados *in vitro* apoiam fortemente a hipótese de que os IFN de tipo I (IFN- ω e IFN- α) têm a capacidade de inibir a replicação viral de retrovírus (incluindo o FeLV), embora não tenham uma ação direta (Gómez-Lucía et al. 2009; Hartmann 2015). Gómez-Lucía et al. (2019) relatou o decréscimo dos níveis de antigénio p27 e da carga de DNA proviral em 27 gatos infetados pelo FeLV tratados com rHuIFN-α. Neste estudo o quadro clínico da maioria dos felídeos melhorou consistentemente ao longo do ano de ensaio experimental. Num estudo anterior de de Mari et al. (2004), constatou-se que o tratamento com rFeIFN-ω promoveu uma melhoria significativa do quadro clínico (parâmetros de estado geral e hemograma) em gatos infetados pelo FeLV ou co-infetados FIV/ FeLV, bem como um aumento do tempo de sobrevivência dos gatos tratados com IFN-ω num curto período-de-tempo (2 meses). Resultados semelhantes no que diz respeito à melhoria no quadro clínico e parâmetros hematológicos também foram encontrados num estudo posterior de Doménech et al. (2011), que recorreu ao uso de rFeIFN-ω para tratamento de gatos com retroviroses.

3.5. Prognóstico

Apesar do tempo de sobrevivência dos gatos infetados pelo FeLV variar consoante diversos fatores – seja a fase da infeção, o subtipo do FeLV envolvido, a resposta imunitária do animal ou a existência de co-morbilidades – os felídeos com infeção progressiva têm, tipicamente, um tempo de sobrevivência inferior em comparação com aqueles que desenvolvem a forma regressiva (Lutz et al. 2009; Little et al. 2020), podendo sucumbir a afeções associadas ao FeLV num período aproximado de 3 a 5 anos após o diagnóstico (Addie et al. 2000; Arenas 2001). Lutz et al. (2009) considera a idade à infeção um fator determinante para estimar o resultado clínico, uma vez que a suscetibilidade ao vírus parece reduzir com o aumento da idade. Por outro lado, felídeos co-infetados com FIV e FeLV possuem um mau prognóstico, uma vez que a sua presença simultânea está associada a um maior risco de imunodepressão e doenças linfoproliferativas, sugestível de uma provável relação oncogénica sinérgica entre estes dois retrovírus (Shelton et al. 1990; de Mari et al. 2004). Não obstante, alguns gatos com linfoma associado ao FeLV podem entrar em remissão quando sujeitos a protocolos de quimioterapia adequados (Sykes e Hartmann 2014).

III – Materiais e Métodos

1. Objetivos

O objetivo global do presente estudo consistiu em avaliar a resposta ao tratamento cirúrgico da GECF em gatos infetados pelo FeLV, visando contribuir ou completar as diretrizes clínicas da literatura atualmente existente.

Assim sendo, foram particularmente estipulados os seguintes objetivos:

- Avaliar se as alterações estomatológico-dentárias encontradas num grupo de gatos FeLV positivo afetam o resultado pós-cirúrgico;
- Aferir se a realização de tratamento médico antes da cirurgia tem influência no resultado a médio-longo prazo da cirurgia de extração dentária;
- Avaliar a resposta a diferentes procedimentos de extração dentária (EP e ET, faseada ou não) num período pós-cirúrgico relativamente alargado;
- Identificar possíveis tratamentos médicos que se possam relacionar positivamente ou negativamente com o sucesso pós-cirúrgico a médio-longo prazo, nomeadamente em gatos FeLV-positivo;
- Efetuar uma análise de sobrevivência pós-cirúrgica aos felídeos deste estudo.

2. Materiais e métodos

O presente estudo baseou-se na recolha retrospetiva, entre Janeiro de 2010 e Maio de 2020, de casos de felídeos com GECF diagnosticados em diversos Centros de Atendimento Médico-Veterinários (CAMV) – Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-FMV), SOSVET Almada, Clínica Veterinária ANIAID e Espaço do Gato – e que simultaneamente foram submetidos a extração dentária por GECF e que realizaram despiste FIV/ FeLV.

Critérios de inclusão

Para o presente estudo foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

1. Grupo FeLV-positivo (Grupo F):
   - Gato com diagnóstico de GECF;
   - Resultado positivo no teste FeLV e negativo no teste FIV;
   - Avaliação oral clínica e radiográfica completa, sob anestesia;
   - Extrações dentárias totais ou parciais até Maio 2020 (até 3 meses antes do fim do presente estudo);
   - Historial médico do animal devidamente documentado.
2. Grupo Controlo (Grupo C):
   - Gato com diagnóstico de GECF;
   - Despiste FIV/FeLV – ambos com resultado negativo;

- Avaliação oral clínica e radiográfica completa, sob anestesia;
- Extrações dentárias totais ou parciais até Maio 2020 (até 3 meses antes do fim do presente estudo);
- Historial médico-cirúrgico do animal devidamente documentado.

Considerou-se diagnóstico de GECF quando os gatos apresentavam quadro sintomatológico e lesional compatível com a respetiva síndrome clínica. Deste modo, a realização de biópsia para histopatologia não foi considerada imprescindível para confirmação do diagnóstico de GECF, como tal não consta nos critérios de inclusão.

Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os felinos que não cumpriram os critérios de inclusão acima estipulados, nem aqueles cuja resposta ao questionário aos médicos veterinários não foi possível de efetuar.

2.1. Fonte e armazenamento de dados

Os dados foram obtidos através do acesso à ficha clínica de cada felídeo a partir dos sistemas de gestão informáticos dos respetivos CAMV, sendo o *Guruvet* usado no HEV-FMV, o *Winvet* na SOSVET Almada, o *Bommed* na Clínica Veterinária ANIAID e o *VetManager* no Espaço do Gato. Estas informações foram posteriormente complementadas através da realização de um questionário ao médico veterinário responsável, por via telefónica ou por correio eletrónico (Anexo 1). A informação recolhida foi compilada numa base de dados em *Microsoft® Office Excel 365* para *Windows®*.

A todos os felídeos foi registada informação relativamente aos seguintes parâmetros:

- Raça;
- Sexo e estado reprodutivo;
- Idade – os gatos foram posteriormente agrupados segundo a faixa etária a que pertenciam: Jovens (< 3 anos), Adultos (≥ 3 e < 7 anos), Séniores (≥7 e <10 anos) e Geriátricos (≥10 anos);
- Data da cirurgia de extração dentária;
- Intervalo de tempo estimado entre o diagnóstico da GECF e a realização das extrações dentárias – os gatos foram posteriormente agrupados segundo os seguintes intervalos de tempo: “< 6 meses”, “entre 6 meses e 1 ano” e “> 1 ano”;
- Acesso à rua e/ou proveniência de gatil;
- Estatuto relativamente ao FIV, FeLV e FCV;
- Realização de biópsia e respetivo resultado;
- Presença de alterações orais: bucoestomatite, glossite, mucosite caudal, estomatite proliferativa, reabsorção dentária, periodontite e raízes retidas;

- Número de alterações orais – os gatos foram posteriormente agrupados consoante "≤ 4 lesões" e "≥ 5 lesões");
- Realização de tratamento médico complementar anterior à cirurgia (TMCAC): analgésicos, AINEs, gel oral, corticosteróides, ciclosporina, INF-α e IFN-ω;
- Duração da corticoterapia – os gatos foram posteriormente agrupados segundo os seguintes intervalos de tempo: "< 1 mês", "entre 1 mês e 3 meses" e "> 3 meses");
- Tipo de cirurgia ensaiada (se EP ou ET, faseada ou não);
- Realização de tratamento médico complementar posterior à cirurgia (TMCPC);
- Ocorrência de melhoria e/ou cura clínica;
- Ocorrência de recidiva e realização do respetivo tratamento médico (TMPR);
- Classificação da resposta ao tratamento (EDT);
- Data e causa da morte do animal (caso aplicável).

De igual forma, procedeu-se ao preenchimento e submissão de um formulário à Comissão de Ética para a Investigação e Ensino (CEIE) a clarificar no que consistia e implicava o presente estudo retrospetivo, sendo emitido o parecer e aprovação por parte da mesma (Anexo 2).

2.2. Exame clínico e historial médico-dentário

Inicialmente, todos os gatos foram submetidos a uma primeira consulta onde se efetuou o exame clínico de estado geral, seguido de um exame clínico da cavidade oral. Em particular, fez-se uma anamnese o mais completa possível, centrada no principal problema do animal e no seu histórico médico-dentário, tendo em conta os exames previamente realizados. Toda a informação recolhida foi registada no sistema de gestão informático de cada estabelecimento. Um exame mais aprofundado e detalhado da cavidade oral foi posteriormente realizado, com o animal sob sedação ou anestesia geral. A informação obtida de cada felino foi seguidamente apontada numa ficha clínica dentária (Anexo 3). Nesta, foram registados diversos parâmetros, entre os quais: nome do animal, nome do proprietário, se foi referenciado ou não, sexo, idade, data, peso, raça, os níveis de doença por quadrante da placa dentária, cálculo, gengivite, periodontite, entre outras informações importantes. Após realizado este exame a informação recolhida incluía conhecimento relativamente a: ausência de dentes ou a sua extração prévia, extensão e padrão das lesões de GECF, presença de cálculo dentário, profundidade dos sulcos com auxílio de uma sonda graduada, assim como o grau de retração gengival, envolvimento da furca, mobilidade dentária, abcessos, reabsorção dentária, fraturas, tratamentos endodônticos, estomatite, massas orais, entre outros. A cada parâmetro foi atribuído um símbolo, sendo que a informação relativa ao

tratamento dentário também possui simbologia própria (Anexo 3). Os achados radiográficos foram igualmente incluídos na ficha dentária do animal.

2.3. Exame radiográfico intraoral

Todos os gatos inseridos neste estudo foram submetidos a exame radiográfico da cavidade oral, sob sedação, antes e após o tratamento cirúrgico de GECF. As radiografias intraorais obtiveram-se mediante a execução das projeções radiográficas recomendadas: projeção paralela para os pré-molares e molares mandibulares, projeção perpendicular à bissetriz para os caninos, pré-molares e molares maxilares ou projeção quase paralela para os pré-molares e molares maxilares.

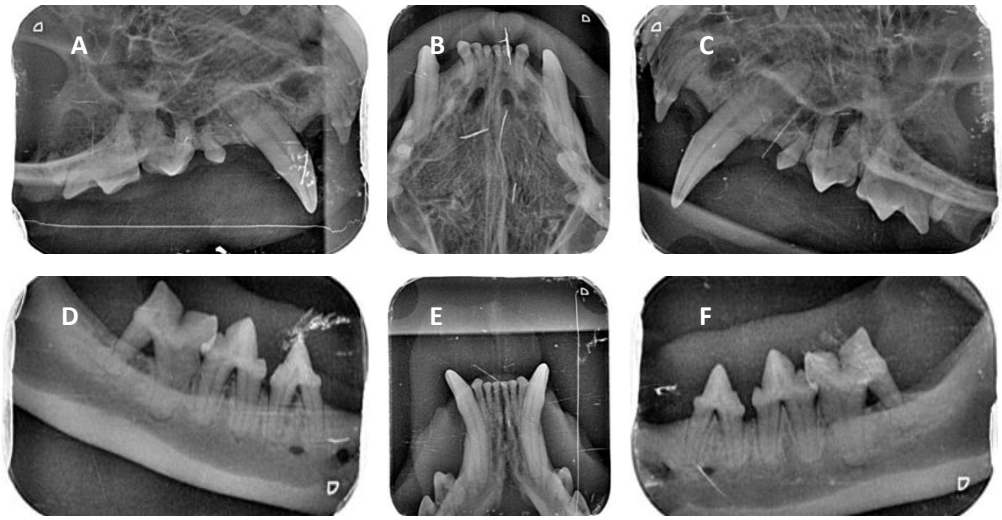


Figura 3 – Imagens radiográficas obtidas a partir da realização de raio-x intraoral pré-cirúrgico da maxila e mandíbula de um gato com GECF. A) e C) Projeção latero-medial dos dentes molares, pré-molares e caninos da maxila esquerda e direita, respetivamente B) Projeção crânio-lingual dos dentes incisivos e caninos maxilares. D) e F) Projeção latero-medial dos dentes molares e pré-molares da mandíbula esquerda e direita, respetivamente. E) Projeção ventro-dorsal dos dentes incisivos e caninos mandibulares. Imagens gentilmente cedidas pelo serviço de estomatologia FMV-Ulisboa.

2.4. Procedimento cirúrgico e anestésico

Todos os gatos que apresentavam um quadro clínico de GECF foram submetidos a extrações dentárias. Na maior parte dos felídeos do presente estudo, a avaliação clínica oral, o exame radiográfico intraoral e a extração dentária foram realizadas no mesmo dia, de modo a recorrer a um só tempo anestésico. Todos os animais apresentaram-se ao bloco cirúrgico em jejum de sólidos e líquidos de pelo menos 6h, tendo recebido alta no final do dia, depois de instruídas todas as recomendações pós-cirúrgicas a praticar em casa. Por sua vez, o procedimento anestésico recorreu ao seguinte protocolo: pré-medicação mediante uma combinação tripla anestésica de metadona (Semfortan, Dechra) na dose de 0.3mg/kg, quetamina (Imalgéne, Merial) na dose de 5.0mg/kg e dexmedetomidina (Dexdomitor, Zoetis)

na dose de 0.05mg/kg, por via intramuscular. Após a indução anestésica com propofol na dosagem de 1.0mg/kg por via intravenosa, os animais foram entubados e mantidos com isoflurano. Durante todo o procedimento foi assegurada fluidoterapia intravenosa com cloreto de sódio isotónico (NaCl a 0,9%) a uma taxa de 5.0ml/kg, assim como o aquecimento do animal, recorrendo a mantas ou sacos de água quente. O controlo da dor no pré e pós-cirúrgico imediato foi garantido com metadona na dose de 0.3mg/kg e com meloxicam (Inflacam, Virbac) na dose de 0.05 a 1.0mg/kg. Em certos CAMV, antes de se efetuarem as extrações dentárias e de modo a garantir uma boa analgesia local, foram realizados bloqueios tronculares dos nervos maxilar e mandibular com recurso à lidocaína. Para cada local foi inoculado um volume de 0.1ml, não excedendo o volume total da dose sistémica de 1mg/kg. Foi ainda integrado um protocolo intra ou peri-operatório com utilização de um antibiótico, tendo sido utilizado nalguns casos a amoxicilina potenciada com ácido clavulânico (Synulox, Zoetis), por via subcutânea, na dose de 15mg/kg ou cefazolina na dose de 22mg/kg, por via intravenosa. O tratamento cirúrgico, por sua vez, consistiu na remoção do cálculo dentário e polimento dos dentes, com extrações dentárias parciais ou totais, consoante a gravidade da doença oro-dentária. As extrações foram realizadas recorrendo a retalhos gengivais, alveolotomia, odontoseção (em dentes multiradiculados) e encerramento com suturas simples interrompidas, de fio reabsorvível monofilamentoso 5/0. Aos gatos intervencionados foi prescrita a seguinte medicação pós-cirúrgica: antibioterapia, analgesia, anti-inflamatório não esteroide e gel desinfetante/ cicatrizante.

2.5. Exames complementares e métodos de diagnóstico

Para além do hemograma e parâmetros bioquímicos pré-cirúrgicos, a todos os gatos foi realizado um despiste de FIV e FeLV: por teste de imunocromatografia rápida WITNESS®, realizado em consulta, ou por Elisa Viracheck, teste realizado no Laboratório de Virologia e Imunologia da FMVUlisboa (LVI-FMV-Ulisboa) ou, ainda, pela DNAtech com deteção de Acs para FIV e Ags para FeLV. Embora a sensibilidade e a especificidade variem consoante o método de deteção utilizado, ambas se assumiram como 100% para as várias técnicas. Consoante a disponibilidade financeira e motivação dos respetivos proprietários, em certos casos realizou-se o despiste de Calicivírus por PCR em tempo real, realizado no LVI-FMV-Ulisboa ou DNAtech a partir de material colhido por zaragatoa das lesões da mucosa oral, bem como biópsia das lesões para análise histopatológica.

2.6. Seguimento

Os proprietários foram aconselhados a voltar com os seus animais para consulta de revisão, seis a oito dias após a alta cirúrgica, sendo inquiridos telefonicamente acerca da

recuperação do animal às 24h. Os animais foram posteriormente seguidos pelo veterinário assistente, que procedeu à decisão clínica de realização de tratamentos médicos ou cirúrgicos complementares, consoante a evolução clínica do animal.

2.7. Variáveis de resposta ao tratamento

De forma a uniformizar os resultados da recuperação pós-cirúrgica dos gatos pertencentes a este estudo, a médio-longo prazo, a classificação da resposta ao tratamento consistiu na atribuição de um parâmetro numérico designado "eficácia do tratamento" (EDT). Esta escala de classificação teve como base estudos anteriormente realizados (Hennet 1997; Jennings et al. 2015; Oliveira 2017) e que tiveram em consideração o tipo de extração dentária efetuado (EP ou ET) e o recurso a tratamento médico complementar posterior à cirurgia (TMCPC):

- Grau EDT 0 (zero): gatos sem evolução favorável ou que pioraram em termos de sinais clínicos após extração dentária parcial ou total, encontrando-se com tratamento médico complementar até ao último dia de avaliação.
- Grau EDT 1 (um): gatos que apresentassem uma ligeira melhoria após as extrações parciais ou totais, com permanência de alguns sinais clínicos e com continuação de tratamento médico complementar até ao momento da última avaliação.
- Grau EDT 2 (dois): gatos com melhoria significativa (sem sinais clínicos aparentes) após as extrações parciais ou totais. Esta classificação subdivide-se ainda em:
    - Grau EDT 2a, gatos com melhoria significativa após as extrações parciais ou totais, sem recurso a qualquer tratamento médico complementar até ao dia da última avaliação;
    - Grau EDT 2b, gatos com melhoria significativa após as extrações parciais ou totais, mas que necessitassem de pelo menos um tratamento médico complementar descontinuado antes do momento da última avaliação.
- Grau EDT 3 (três): atribuído a animais que apresentassem resolução completa dos sinais após as extrações parciais ou totais – cura clínica. Subdivide-se ainda em:
    - Grau EDT 3a, gatos com cura clínica após as extrações parciais ou totais, sem recurso a tratamento médico complementar até ao dia da última avaliação;
    - Grau EDT 3b, gatos com cura clínica após as extrações parciais ou totais, mas que necessitaram de pelo menos um tratamento médico complementar descontinuado antes do momento da última avaliação.

Por sua vez, de modo a aferir a resposta dos gatos à cirurgia por GECF, fez-se o registo dos felídeos que tiveram a necessidade de receber TMCPC que, por sua vez, consiste na medicação administrada ao animal após já realizado o tratamento médico pós-cirúrgico, isto é, sensivelmente depois de passarem os 15 dias pós-cirúrgicos. Foi apenas recolhida

informação relativamente à existência ou não da necessidade de TMCPC, não efetuando uma discriminação pormenorizada de qual a medicação preconizada para cada gato. Registaram-se igualmente os casos de recidiva, isto é, aqueles casos onde se verificasse retorno dos sinais clínicos e/ou inflamatórios 2 meses ou mais após a cirurgia.

Por fim, a avaliação da resposta ao tratamento baseou-se na história clínica documentada nos sistemas informáticos de cada CAMV, na perceção dos médicos veterinários assistentes relativamente à evolução da GECF, no exame físico inicial e na resposta aos tratamentos médicos e cirúrgicos. A classificação final de cada animal foi atribuída quando cessou a recolha de informação: Maio de 2020. Não obstante, neste estudo, para a posterior avaliação estatística, a classificação foi ainda reagrupada em "não melhoria considerável" *vs.* "melhoria considerável" correspondendo ao agrupamento das classificações EDT 0 e 1 *vs.* 2 (a e b) e 3 (a e b), respetivamente. Sendo que o reagrupamento "melhoria considerável" engloba os felídeos que tanto tiveram melhoria clínica significativa, como aqueles que atingiram a cura clínica.

2.8. Análise de dados

A partir dos dados recolhidos, a informação obtida foi compilada numa base de dados em Microsoft® Office Excel 365 para Windows®. Depois dos dados estarem já validados e processados, em Microsoft® Office Excel 365 para Windows®, foi efetuada uma análise exploratória e descritiva dos mesmos. A estatística inferencial, para investigação da associação entre as diferentes variáveis em estudo, foi realizada no programa estatístico IBM SPSS® versão 26. Para a avaliação das variáveis clínicas e de resposta foram utilizados testes não paramétricos. Foi utilizado o Teste Exato de Fisher, em substituição ao Teste de Qui-Quadrado, sempre que se verificassem valores inferiores a 5 nas tabelas de contingência. Foi ainda considerado, para todo o estudo estatístico, um intervalo de confiança de 95%, ou seja, apenas valores de p inferiores a 0.05 permitiam considerar a existência de uma associação estatisticamente significativa entre variáveis. Por sua vez, as variáveis em estudo foram o grupo (Grupo F e Grupo C), o género, idade, o tempo entre diagnóstico de GECF e cirurgia, as alterações orais observadas, a realização de TMCAC e respetiva medicação prescrita, a duração da corticoterapia, o tipo de cirurgia ensaiada, a necessidade de TMCPC, a ocorrência de recidiva e a resposta ao tratamento ("não melhoria considerável" *vs.* "melhoria considerável") mediante a classificação EDT final. Por fim efetuou-se uma análise de sobrevivência, com recurso a curvas de Kaplan-Meier e realização de funções de sobrevivência (uma para o Grupo F e outra para o Grupo C) e consequente análise de *log-rank*.

IV – Resultados

1. Caracterização da amostra

A partir dos dados recolhidos dos gatos que obedeceram aos critérios de inclusão, a amostra em estudo foi constituída por um total de 45 gatos, sendo todos de raça indeterminada. Desses 45 gatos, 22 (49%) pertencem ao Grupo FeLV-positivo (Grupo F) e 23 (51%) ao Grupo Controlo (Grupo C).

Relativamente ao sexo e estado reprodutivo, a amostra teve um total de 24 (53%) machos e 21 (47%) fêmeas, sendo que 2 (4%) dos machos eram inteiros e o resto dos felídeos estava castrado quando realizada a cirurgia de extração dentária. No que diz respeito à distribuição de idades na amostra, constatou-se que a média de idades dos gatos quando submetidos à extração dentária foi de 6.44 ± 3,56 anos. Por sua vez, os animais foram divididos em 4 grupos etários: Jovens (< 3 anos), Adultos (≥ 3 e < 7 anos), Séniores (≥7 e <10 anos) e Geriátricos (≥10 anos). Assim, verificou-se que, os gatos "Jovens" sujeitos a cirurgia foram 7 (16%), "Adultos" foram 18 (40%), "Séniores" consistiram em 9 (20%) gatos e "Geriátricos" foram 11 (24%) (Tabela 1).

Efetuou-se igualmente o registo do intervalo de tempo entre o diagnóstico da GECF e a realização da cirurgia de extração dentária. Desse modo, os animais foram divididos segundo 3 intervalos de tempo: "< 6 meses", "entre 6 meses e 1 ano" e "> 1 ano". Na amostra populacional, 32 (71%) – dos gatos faziam parte do subgrupo "> 1 ano", e dos restantes felídeos, 11 (24.5%) detinha um intervalo de tempo "entre 6 meses e 1 ano" e 2 (4.5%%) gatos um intervalo de tempo "< 6 meses" (Tabela 1).

Em relação ao estudo de alguns fatores ambientais, foram discriminados quais os gatos que, em qualquer período da sua vida, tiveram acesso à rua e quais aqueles que foram adotados de um gatil. Assim, constatou-se que 35 (78%) gatos tiveram acesso à rua e que 12 (27%) felídeos tiveram proveniência de gatil (Tabela 1).

Em relação ao FCV, no total, 13 (29 %) felídeos fizeram despiste para o FCV (4 gatos eram do Grupo F e 9 eram do Grupo C). Desses 13 gatos, três (23%) felídeos do Grupo C tiveram um resultado negativo, enquanto que os restantes (77%) tiveram resultado positivo para o FCV (Tabela 1).

Adicionalmente, a realização de biópsia da mucosa oral ou gengiva, com o objetivo de confirmação do diagnóstico de gengivoestomatite linfoplasmocítica, foi realizada em 10 (22%) gatos (Tabela 1). O resultado da análise histopatológica, em todas as amostras de tecido submetidas, permitiu confirmar a suspeita de ocorrência de um processo inflamatório crónico e, como tal, confirmar a GECF.

Relativamente às lesões orais observadas, nesta amostra de 45 gatos, a quase totalidade dos animais apresentou bucoestomatite e mucosite caudal, ambas ocorrendo em

43 (96%) dos 45 felídeos. Por sua vez, observou-se glossite em 13 (29%) gatos e estomatite proliferativa em 19 (42%). Quanto aos achados radiográficos, foram diagnosticadas radiograficamente lesões de reabsorção dentária em 28 (62%) gatos, também 28 (62%) felídeos apresentavam periodontite e 16 (36%) tinham raízes retidas (pelo menos uma raiz retida) (Tabela 2).

Adicionalmente, na tentativa de relacionar as alterações orais (lesões orais e achados radiográficos) passíveis de encontram num gato com GECF que se apresente a cirurgia de extração dentária, dividiram-se os felídeos em 2 subgrupos, segundo o número de alterações orais: "≤ 4 lesões" e "≥ 5 lesões". Verificou-se que 29 (64%) gatos apresentava 4 ou menos alterações orais e que em 16 (36%) felídeos observaram-se 5 ou mais alterações orais, antes da cirurgia (Tabela 2).

Mediante a verificação das fichas clínicas dos animais e respostas ao questionário por parte dos médicos veterinários responsáveis, constatou-se que dos 45 gatos da amostra, 43 (96%) já tinham efetuado pelo menos um tratamento médico para a GECF (TMCAC), antes de serem submetidos ao tratamento cirúrgico da doença. A combinação de mais do que um medicamento foi comum em praticamente todos os animais que realizaram TMCAC. Assim, foram prescritos analgésicos opiáceos a 21 (49%) gatos, AINEs a 30 (70%), um gel antisséptico oral a 14 (33%), corticosteróides a 25 (58%) e 3 (7%) gatos fizeram ciclosporina, um (2%) fez IFN-α e 4 (9%) felídeos fizeram IFN-ω (Tabela 2).

Particularmente, no que diz respeito à duração da corticoterapia, os animais foram divididos segundo 3 intervalos de tempo: "< 1 mês", "entre 1 mês e 3 meses" e "> 3 meses". Assim, constatou-se que, dos 25 gatos que foram submetidos a corticoterapia antes da realização da cirurgia, 3 (12%) fizeram "< 1 mês", 8 (32%) "entre 1 mês e 3 meses" e 14 (56%) fizeram "> 3 meses" de corticoterapia (Tabela 2).

No que concerne o tipo de cirurgia ensaiado, todos os gatos do presente estudo foram submetidos a cirurgia de extração dentária, sendo que 23 (51%) felídeos foram submetidos a extração dentária total (ET) e 22 (49%) a extração dentária parcial (EP). Seis (13%) gatos fizeram cirurgia de extração dentária em 2 tempos cirúrgicos diferentes (cinco dos submetidos a ET e um a EP) e os restantes 39 (87%) gatos fizeram extração dentária num só tempo cirúrgico (Tabela 2).

De modo a aferir a resposta dos gatos à cirurgia por GECF, fez-se o registo dos felídeos que tiveram a necessidade de receber um tratamento médico complementar posterior à cirurgia (TMCPC). Foi apenas recolhida informação relativamente à existência ou não da necessidade de TMCPC, não efetuando uma discriminação pormenorizada de qual a medicação preconizada para cada gato. Assim, constatou-se que dos 45 animais, 33 (73%) necessitaram de TMCPC. Registaram-se igualmente os casos de recidiva, isto é, aqueles casos onde se verificasse retorno dos sinais clínicos e/ou inflamatórios 2 meses ou mais após

a cirurgia, sendo que, do total, verificaram-se 19 (42%) casos de recidiva. Por sua vez, todos os animais que foram refratários ao tratamento cirúrgico, fizeram tratamento médico para recidiva (TMPR) (Tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição dos 45 gatos da amostra segundo o sexo e estado reprodutivo, faixa etária, intervalo de tempo entre o diagnóstico de GECF e a cirurgia, acesso à rua, proveniência de gatil, estado viral e realização de biópsia.

	Nº (%) gatos
Sexo e estado reprodutivo	
Macho inteiro	2 (4%)
Macho castrado	22 (49%)
Fêmea inteira	0
Fêmea esterilizada	21 (47%)
Faixa etária	
Jovem	7 (16%)
Adulto	18 (40%)
Sénior	9 (20%)
Geriátrico	11 (24%)
Tempo entre diagnóstico e cirurgia	
< 6 meses	2 (4.5%)
6meses - 1ano	11 (24.5%)
> 1 ano	32 (71%)
Rua (origem e/ou acesso)	
Sim	35 (78%)
Não	10 (22%)
Gatil (origem)	
Sim	12 (27%)
Não	33 (73%)
Estado viral	
FeLV-positivo e FCV-desconhecido	18 (40%)
FeLV-positivo e FCV-positivo	4 (9%)
FeLV-negativo e FCV-positivo	6 (13%)
FeLV-negativo e FCV-negativo	3 (7%)
FeLV-negativo e FCV-desconhecido	14 (31%)
Biópsia	
Sim	10 (22%)
Não	35 (78%)

Tabela 2 – Distribuição dos 45 gatos da amostra segundo as lesões orais observadas, achados radiográficos, tratamento médico anterior à cirurgia efetuado (TMCAC), duração da corticoterapia, tipo de cirurgia ensaiada, necessidade de TMCPC e ocorrência de recidiva.

	Nº (%) gatos
Lesões orais observadas	
Bucoestomatite	43 (96%)
Glossite	13 (29%)
Mucosite caudal	43 (96%)
Estomatite proliferativa	19 (42%)
Achados radiográficos	
Reabsorção dentária	28 (62%)
Periodontite	28 (62%)
Raízes retidas	16 (36%)
TMCAC	
Analgésicos opiáceos	21 (49%)
AINEs	30 (70%)
Gel antisséptico	14 (33%)
Corticosteróides	25 (58%)
Ciclosporina	3 (7%)
IFN-α	1 (2%)
IFN-ω	4 (9%)
Duração da corticoterapia	
< 1 mês	3 (12%)
1 mês - 3meses	8 (32%)
> 3 meses	14 (56%)
Tipo de extração dentária	
ET	23 (51%)
EP	22 (49%)
Nº de fases de extração dentária	
1 fase	39 (87%)
2 fases	6 (13%)
TMCPC	
Sim	33 (73%)
Não	12 (27%)
Recidiva	
Sim	19 (42%)
Não	26 (58%)

Por último, por forma a classificar a resposta ao tratamento cirúrgico da GECF (a médio-longo prazo) complementado ou não medicamente, efetuou-se a atribuição de uma classificação EDT final a cada gato da amostra em estudo. Através da última avaliação realizada a cada felídeo, constatou-se que 13 (29%) gatos não melhoraram com o tratamento cirúrgico da GECF (gatos com classificação EDT 0 e 1), outros 13 (29%) felídeos tiveram melhoria clínica (gatos com classificação EDT 2a e 2b) e que os restantes 19 (42%) gatos obtiveram cura clínica (gatos classificação EDT 3a e 3b). Reagrupando a classificação EDT em "não melhoria considerável" *vs.* "melhoria considerável", correspondendo ao agrupamento das classificações EDT 0 e 1 *vs.* 2 (a e b) e 3 (a e b), respetivamente, é o mesmo que dizer que 29% dos gatos não teve melhoria considerável (EDT 0 e 1) e que os outros 71% (EDT 2a, 2b, 3a e 3b) melhoraram consideravelmente com a cirurgia de extração dentária. Os resultados da distribuição global da classificação EDT final estão ilustrados no Gráfico 1.

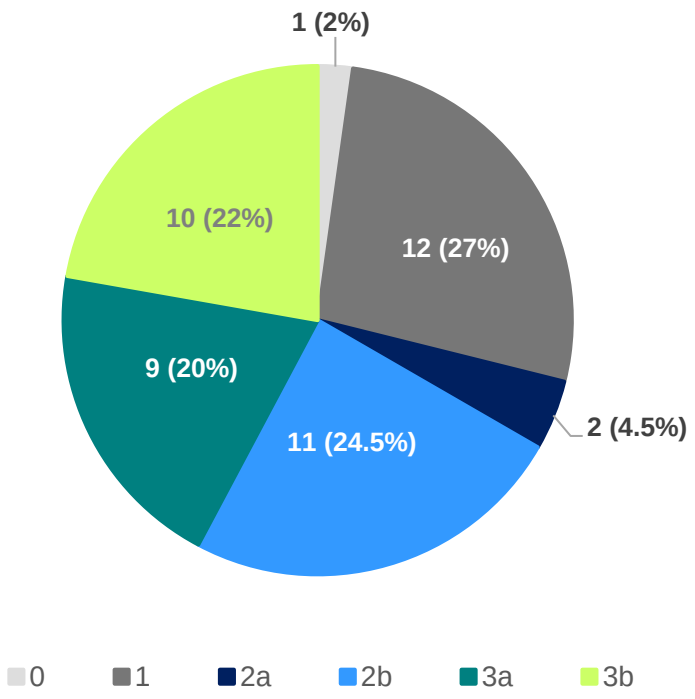


Gráfico 1 – Resposta global dos 45 gatos da amostra ao tratamento cirúrgico da GECF, por classificação EDT final.

2. Caracterização do Grupo F e Grupo C

Segundo os objetivos do presente estudo e com o intuito de perceber o que poderia eventualmente diferir entre o Grupo F e o Grupo C, procedeu-se a uma análise descritiva separada dos respetivos grupos. O Grupo F era constituído por um total de 22 gatos e o Grupo C por um total de 23 gatos, como referido anteriormente.

Relativamente ao sexo e estado reprodutivo, o Grupo F tinha 13 machos (59%) e 9 fêmeas (41%) e do total, dois (9%) machos não se encontravam castrados. Por sua vez, o Grupo C era constituído por 11 machos (48%) e 12 fêmeas (52%), sendo que todos os felídeos estavam castrados aquando da cirurgia de extração dentária (Tabela 3).

No que diz respeito à distribuição de idades, constatou-se que a média foi de 6.14 ± 2.98 anos no Grupo F e de 6.74 ± 4.08 anos no Grupo C. Por sua vez, segundo o grupo etário, verificou-se que, no Grupo F, os animais "Jovens" sujeitos a extrações dentárias foram 2 (9%), "Adultos" foram 12 (54%), "Séniores" foram 5 (23%) e Geriátricos foram 3 (14%). No Grupo C, os animais "Jovens" sujeitos a extrações dentárias foram 5 (22%), "Adultos" foram 6 (26%), "Séniores" foram 4 (17%) e Geriátricos foram 8 (35%) (Tabela 3).

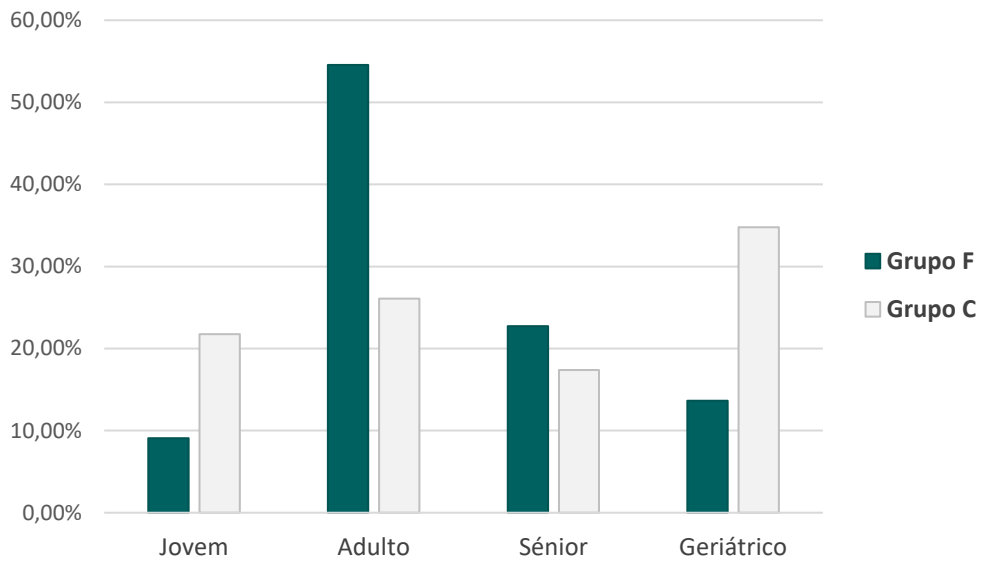


Gráfico 2 – Percentagem de gatos submetidos a cirurgia de extração dentária, segundo o grupo etário, no Grupo F e no Grupo C.

Em relação ao intervalo de tempo entre o diagnóstico da GECF e a realização da cirurgia de extração dentária registado, constatou-se que, no Grupo F, 17 (77%) gatos faziam parte do subgrupo "> 1 ano", e que dos restantes gatos, 3 (14%) detinham um intervalo de tempo "entre 6 meses e 1 ano" e 2 (9%) gatos um intervalo de tempo "< 6 meses". No Grupo C, verificou-se que 15 (65%) gatos encontravam-se no subgrupo "> 1 ano", sendo que os restantes animais – 8 (35%) gatos – inseriam-se todos no subgrupo "entre 6 meses e 1 ano"

e nenhum dos felídeos teve um intervalo de tempo “< 6 meses” entre o diagnóstico de GECF e a realização da cirurgia (Tabela 3).

No que diz respeito ao estudo de alguns fatores ambientais, no Grupo F, 19 (86%) gatos tiveram acesso à rua e, do Grupo C, 16 (70%) gatos. Também foram discriminados quais os gatos que foram adotados de um gatil, sendo que no Grupo F constaram 8 (36%) e, no Grupo C, constaram 4 (17%) gatos (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos gatos do Grupo F e do Grupo C, consoante o sexo e estado reprodutivo, faixa etária, intervalo de tempo entre o diagnóstico de GECF e a cirurgia, o acesso à rua e proveniência de gatil.

	Nº (%) de gatos	
	Grupo F	**Grupo C**
Sexo e estado reprodutivo		
Macho inteiro	2 (9%)	0
Macho castrado	11 (50%)	11 (48%)
Fêmea inteira	0	0
Fêmea esterilizada	9 (41%)	12 (52%)
Faixa etária		
Jovem	2 (9%)	5 (22%)
Adulto	12 (54%)	6 (26%)
Sénior	5 (23%)	4 (17%)
Geriátrico	3 (14%)	8 (35%)
Tempo entre diagnóstico e cirurgia		
< 6 meses	2 (9%)	0
6meses - 1ano	3 (14%)	8 (35%)
> 1 ano	17 (77%)	15 (65%)
Rua (origem e/ou acesso)		
Sim	19 (86%)	16 (70%)
Não	3 (14%)	7 (30%)
Gatil (origem)		
Sim	8 (36%)	4 (17%)
Não	14 (64%)	19 (83%)

Relativamente às lesões orais observadas, no que diz respeito ao Grupo F, 21 (95%) gatos apresentavam bucoestomatite, 10 (45%) tinha glossite, 20 (91%) mucosite causal e em 5 (23%) gatos observou-se estomatite proliferativa. No Grupo C, 22 (96%) gatos apresentavam bucoestomatite, 3 (13%) glossite, todos (100%) apresentavam mucosite causal e em 14 (61%) felídeos observou-se estomatite proliferativa. Quanto aos achados radiográficos, no Grupo F, foram diagnosticadas radiograficamente lesões de reabsorção dentária em 11 (50%) gatos, 18 (82%) apresentavam periodontite e 9 (41%) tinham raízes

retidas (pelo menos uma raiz retida). No Grupo C, 17 (74%) felídeos tinham lesões de reabsorção dentária, 10 (43%) apresentava periodontite e em 7 (30%) gatos observou-se a ocorrência de raízes retidas. Em suma, no Grupo F, 14 (64%) gatos apresentavam 4 ou menos alterações orais antes da cirurgia e 8 (36%) felídeos apresentavam 5 ou mais. No Grupo C, 15 (65%) gatos tinham 4 ou menos alterações orais antes da cirurgia e 8 (35%) felídeos apresentavam 5 ou mais alterações (Tabela 4).

Mediante a verificação das fichas clínicas dos animais e respostas ao questionário por parte dos médicos veterinários, verificou-se que, do Grupo F, 20 (91%) felídeos antes de serem submetidos a tratamento cirúrgico já tinham efetuado tratamento médico para a GECF (TMCAC). No Grupo C, todos os gatos fizeram TMCAC. A combinação de mais do que um medicamento foi comum em praticamente quase todos os animais que realizaram TMCAC, seja no Grupo F ou C. No Grupo F, a 11 (55%) gatos foram prescritos analgésicos opiáceos, a 13 (65%) AINEs, a 5 (25%) gel antisséptico oral, a 11 (55%) corticosteróides, a nenhum foi prescrito ciclosporina, a 1 (5%) IFN-α e a 1 (5%) IFN-ω. No grupo C, a 10 (43%) gatos foram prescritos analgésicos opiáceos, a 17 (74%) AINEs, a 9 (39%) gel antisséptico oral, a 14 (61%) corticosteróides, a 3 (13%) ciclosporina, a nenhum foi prescrito IFN-α e 3 (13%) tomaram IFN-ω (Tabela 4).

Particularmente, no que diz respeito à duração da corticoterapia, no Grupo F, dos 11 gatos que tomaram corticosteróides, 2 (18%) fizeram “< 1 mês”, 2 (18%) “entre 1 mês e 3 meses” e 7 (64%) fizeram “> 3 meses”. No Grupo C, dos 14 felídeos que fizeram corticoterapia, 1 (7%) gato fez “< 1 mês”, 6 (43%) “entre 1 mês e 3 meses” e 7 (50%) fizeram “> 3 meses” (Tabela 4).

Por sua vez, no que diz respeito ao tipo de cirurgia ensaiada, no Grupo F, 13 (59%) felídeos foram sujeitos a ET e 9 (41%) a EP, sendo que 2 (9%) deles fizeram cirurgia em 2 tempos diferentes (um deles foi submetido a ET e o outro a EP) e os restantes 20 (91%) fizeram extração dentária num só tempo cirúrgico. No Grupo C, 10 (43%) felídeos foram submetidos a ET e 13 (57%) a EP. Dos felídeos que fizeram ET, 4 (17%) fez as extrações dentárias em 2 tempos cirúrgicos diferentes e os restantes 19 (83%) fizeram num só tempo cirúrgico (Tabela 4).

Em relação à necessidade de TMCPC, constatou-se que, no Grupo F, 17 (77%) gatos necessitaram de TMCPC e no Grupo C foram 16 (70%) felídeos que necessitaram. Adicionalmente, verificaram-se 9 (41%) casos de recidiva no Grupo F e 10 (43%) casos no Grupo C.

Tabela 4 – Distribuição dos gatos do Grupo F e do Grupo C, consoante as alterações orais observadas, tratamento anterior à cirurgia (TMCAC) efetuado, duração da corticoterapia e tipo de cirurgia ensaiada.

	Nº (%) de gatos	
	Grupo F	Grupo C
Lesões orais observadas		
Bucoestomatite	21(95%)	22 (96%)
Glossite	10 (45%)	3 (13%)
Mucosite caudal	20 (91%)	23 (100%)
Estomatite proliferativa	5 (23%)	14 (61%)
Achados radiográficos		
Reabsorção dentária	11 (50%)	17 (74%)
Periodontite	18 (82%)	10 (43%)
Raízes retidas	9 (41%)	7 (30%)
TMCAC		
Analgésicos opiáceos	11 (55%)	10 (43%)
AINEs	13 (65%)	17 (74%)
Gel antisséptico	5 (25%)	9 (39%)
Corticosteróides	11 (55%)	14 (61%)
Ciclosporina	0	3 (13%)
IFN-α	1 (5%)	0
IFN-ω	1 (5%)	3 (13%)
Duração da corticoterapia		
< 1 mês	2 (18%)	1 (7%)
1 mês - 3meses	2 (18%)	6 (43%)
> 3 meses	7 (64%)	7 (50%)
Tipo de extração dentária		
ET	13 (59%)	10 (43%)
EP	9 (41%)	13 (57%)
Nº de fases de extração dentária		
1 fase	20 (91%)	19 (83%)
2 fases	2 (9%)	4 (17%)

Por último, efetuou-se a atribuição de uma classificação EDT final a cada gato do Grupo F e do Grupo C. Através da última avaliação realizada a cada felídeo, foi possível constatar que, a médio-longo prazo, no Grupo F, houve uma melhoria clínica considerável (EDT 2a, 2b, 3a e 3b) em 55% (12/22) dos felídeos. Enquanto que, no Grupo C, 87% (20/23) dos felídeos obtiveram melhorias consideráveis aquando da cirurgia de extração dentária. As distribuições globais dos EDT finais, do Grupo F e do Grupo C, encontram-se ilustradas no Gráfico 3 e Gráfico 4, respetivamente.

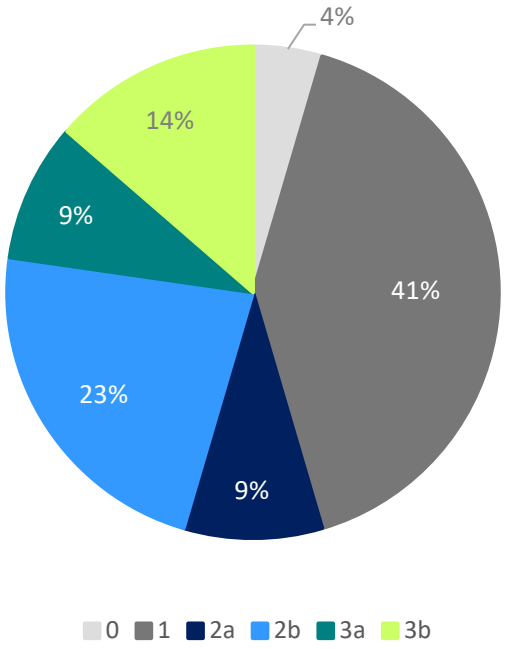


Gráfico 3 – Resposta global do Grupo F ao tratamento cirúrgico da GECF, por classificação EDT.

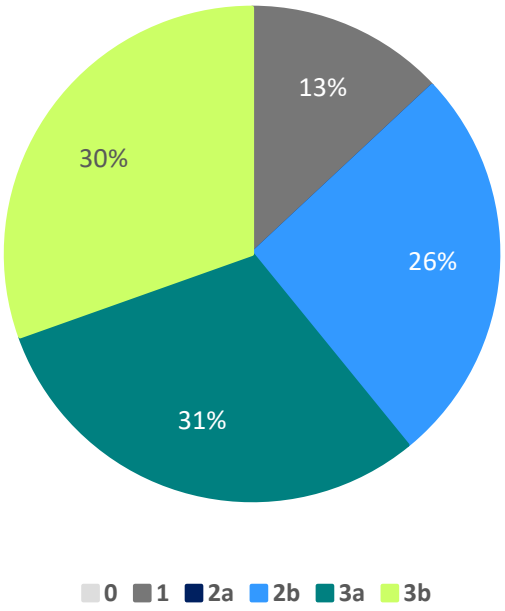


Gráfico 4 – Resposta global do Grupo C ao tratamento cirúrgico da GECF, por classificação EDT.

3. Associações estatísticas

3.1. Grupo FeLV-positivo *vs.* Grupo Controlo

Quanto à resposta ao tratamento, constatou-se que, do Grupo C, 87% (20/23) dos gatos obtiveram uma melhoria considerável, enquanto que, no Grupo F, tal verificou-se em 55% (12/22) dos felídeos.

Tabela 5 – Número de gatos distribuídos segundo a classificação EDT obtida, "não melhoria" e "melhoria", consoante o Grupo a que pertencem.

	Não melhoria (N (%))		Melhoria (N (%))				Não melhoria *vs.* Melhoria		
	0	1	2a	2b	3a	3b	SIG	OR	IC 95%
Grupo F (N = 22)	1	9	2	5	2	3	0.016[a]	5.556	[1.270; 24.293]
	10 (45%)		12 (55%)						
Grupo C (N = 23)	0	3	0	6	7	7			
	3 (13%)		20 (87%)						

Legenda: a. Valor de p quando Teste de Qui-quadrado; b. Valor de p quando Teste Exato de Fisher devido a Teste Qui-quadrado não ser possível de executar; N = número de animais; SIG – significância estatística; OR- *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%. EDT 0- sem evolução favorável; 1- ligeira melhoria; 2a- melhoria significativa sem recurso a TMCPC; 2b- melhoria significativa com recurso a TMCPC; 3a- cura clínica sem recurso a TMCPC; 3b- cura clínica com recurso a TMCPC.

Verificou-se uma associação estatisticamente significativa (p=0.016) entre a resposta ao tratamento cirúrgico e o Grupo onde o animal se inseria (se Grupo F ou Grupo C). O OR (razão de possibilidades) sugere que o Grupo F tem, aproximadamente, 5.6 vezes mais possibilidades de não melhorar com a cirurgia de extração dentária, comparativamente com o Grupo C (Tabela 5). Consequentemente, e numa fase inicial, o objetivo foi tentar responder à questão "O que poderá ter sido significativamente diferente entre estes dois Grupos?" (subseção 3.1.1 até à 3.1.7).

3.1.1. Sexo e Idade

Não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre o Grupo F e Grupo C, relativamente ao sexo (p=0.449) e à idade (p=0.139).

3.1.2. Tempo entre diagnóstico de GECF e realização da cirurgia

Não se verificou uma diferença significativa entre os Grupos F e C no que diz respeito ao tempo decorrido entre o diagnóstico e a realização da cirurgia (p=0.112), pelo Teste de Qui-Quadrado de Pearson.

3.1.3. Acesso à Rua e Origem de Gatil

Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o Grupo F e Grupo C no que diz respeito ao acesso à rua (p=0.284) e à proveniência de gatil (p=0.150).

3.1.4. Número e tipo de alterações oro-dentárias observadas

Das alterações passíveis de ocorrer num gato com GECF, verificou-se uma diferença estatisticamente significante entre o Grupo F e o Grupo C no que diz respeito à ocorrência de glossite (p=0.016), estomatite proliferativa (p=0.01) e periodontite (p=0.008) (Tabela 6). Os valores dos respetivos OR sugerem que, os gatos do Grupo F têm 5.6 vezes mais possibilidade de apresentarem glossite e 5.8 vezes mais possibilidade de apresentarem periodontite que o Grupo C, antes de serem submetidos a cirurgia de extração dentária. No caso da estomatite proliferativa, onde o OR obtido consiste num valor inferior a 1 (OR=0.189), sugere que pertencer ao Grupo F constitui um fator de proteção relativamente a esta lesão oral (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição do número de gatos do Grupo F e do Grupo C, consoante o nº de alterações orais, lesões orais observadas e achados radiográficos.

	Nº de gatos		Grupo F *vs.* Grupo C		
	Grupo F	Grupo C	SIG	OR	IC 95%
Nº de alterações orais (N (%))					
≤ 4 lesões (N = 29)	14 (48%)	15 (52%)	0.912[a]	x	x
≥ 5 lesões (N = 16)	8 (50%)	8 (50%)			
Lesões orais observadas (N (%))					
Bucoestomatite (N = 43)	21(49%)	22 (51%)	1.000[b]	x	x
Glossite (N =13)	10 (77%)	3 (23%)	0.016[a]	5.556	[1.270; 24.293]
Mucosite caudal (N = 43)	20 (46.5%)	23 (53.5%)	0.233[b]	x	x
Estomatite proliferativa (N = 19)	5 (26%)	14 (74%)	0.01[a]	0.189	[0.051; 0.695]
Achados radiográficos (N (%))					
Reabsorção dentária (N = 28)	11 (39%)	17 (61%)	0.098[a]	x	x
Periodontite (N = 28)	18 (64%)	10 (36%)	0.008[a]	5.850	[1.499; 22.825]
Raízes retidas (N = 16)	9 (56%)	7 (44%)	0.463[a]	x	x

Legenda: a. Valor de p quando teste de qui-quadrado; b. Valor de p quando teste exato de fisher devido a teste qui-quadrado não ser possível de executar; N = número de animais; SIG- significância estatística; OR- *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; x – não calculado por ausência de associação estatisticamente significativa.

3.1.5. Tratamento médico complementar anterior à cirurgia

Não foram encontradas quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre o Grupo F e o Grupo C, no que diz respeito à realização de TMCAC (p=0.233) e prescrição de analgésicos opiáceos (p=0.451), AINEs (p=0.526), gel oral antisséptico (p=0.324) e corticosteróides (p=0.697). Relativamente à duração da corticoterapia, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (p=0.446) entre o Grupo F e Grupo C. Devido a um número insuficiente de casos, não foi possível estabelecer uma diferença entre o Grupo F e Grupo C, no que diz respeito à prescrição de ciclosporina, INF-α e INF-ω.

3.1.6. Tipo de cirurgia ensaiada

No que diz respeito à extensão da cirurgia de extração dentária (se EP ou ET), não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o Grupo F e Grupo C (p=0.295). O mesmo se constatou no que concerne o número de fases em que se realizaram as extrações dentárias (p=0.665).

3.1.7. Necessidade de TMCPC e ocorrência de recidiva

A necessidade de TMCPC não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os dois Grupos (p=0.559), bem como para a ocorrência de recidiva (p=0.862).

3.2. Associações entre as diversas variáveis e a resposta à cirurgia

3.2.1. Grupo F

No Grupo F, não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a idade do gato à cirurgia e a resposta ao tratamento de extração dentária (p=1.000) a médio-longo prazo. Dos 2 gatos jovens, um (50%) não melhorou com a cirurgia e um (50%) melhorou consideravelmente. Dos 12 adultos, seis (50%) não melhoraram com a extração dentária e outros 6 (50%) obtiveram melhorias consideráveis. Dos 5 gatos sénior, dois (40%) não obtiveram melhorias e 3 (60%) melhoraram clinicamente. Por último, dos 3 gatos geriátricos, um (33%) não teve melhoria clínica e 2 (67%) obtiveram uma melhoria considerável. As Tabelas 7 e 8 ilustram as associações entre as restantes variáveis encontradas e a resposta ao tratamento em termos de melhoria ou não melhoria clínica considerável.

Tabela 7 – Distribuição dos gatos do Grupo F segundo "não melhoria" e "melhoria", consoante o tempo entre diagnóstico e cirurgia, acesso à rua, proveniência de gatil, nº de alterações orais, lesões orais observadas e achados radiográficos.

		Não melhoria (N (%))	Melhoria (N (%))	Não melhoria *vs.* Melhoria		
				SIG	OR	IC 95%
Tempo entre diagnóstico e cirurgia						
< 6 meses		1 (50%)	1 (50%)	1.000[b]	x	x
6meses - 1ano		1 (33%)	2 (67%)			
> 1 ano		8 (47%)	9 (53%)			
Rua (origem e/ou acesso)						
Sim		10 (53%)	9 (47%)	0.221[b]	x	x
Não		0	3 (100%)			
Gatil (origem)						
Sim		3 (38%)	5 (62%)	0.675[b]	x	x
Não		7 (50%)	7 (50%)			
Nº de alterações orais						
≤ 4 lesões		7 (50%)	7 (50%)	0.675[b]	x	x
≥ 5 lesões		3 (37.5%)	5 (62.5%)			
Lesões orais observadas						
Bucoestomatite	**sim**	10 (48%)	11 (52%)	1.000[b]	x	x
	não	0	1			
Glossite	**sim**	5 (50%)	5 (50%)	1.000[b]	x	x
	não	5 (42%)	7 (58%)			
Mucosite caudal	**sim**	10 (50%)	10 (50%)	0.481[b]	x	x
	não	0	2 (100%)			
Estomatite proliferativa	**sim**	3 (60%)	2 (40%)	0.624[b]	x	x
	não	7(41%)	10 (59%)			
Achados radiográficos						
Reabsorção dentária	**sim**	4 (36%)	7 (64%)	0.392[a]	x	x
	não	6 (54.5%)	5 (45.5%)			
Periodontite	**sim**	9 (50%)	9 (50%)	0.594[b]	x	x
	não	1 (25%)	3 (75%)			
Raízes retidas	**sim**	3 (33%)	6 (67%)	0.415[b]	x	x
	não	7 (54%)	6 (46%)			

Legenda: a. Valor de p quando teste de qui-quadrado; b. Valor de p quando teste exato de fisher devido a teste qui-quadrado não ser possível de executar; N = número de animais; SIG - significância estatística; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; x - não calculado por ausência de associação estatisticamente significativa.

Tabela 8 – Distribuição dos gatos do Grupo F segundo "não melhoria" e "melhoria", consoante a medicação prescrita para TMCAC, duração da corticoterapia, tipo de cirurgia ensaiada, necessidade de TMCPC e ocorrência de recidiva.

		Não melhoria (N (%))	Melhoria (N (%))	Não melhoria *vs.* Melhoria		
				SIG	OR	IC 95%
TMCAC						
TMCAC	**sim**	9 (45%)	11 (55%)	1.000[b]	x	x
	não	1 (50%)	1 (50%)			
Analgésicos	**sim**	5 (45%)	6 (55%)	1.000[b]	x	x
	não	4 (44%)	5 (56%)			
AINEs	**sim**	5 (38%)	8 (62%)	0.642[b]	x	x
	não	4 (57%)	3 (43%)			
Gel	**sim**	1 (20%)	4 (80%)	0.319[b]	x	x
	não	8 (53%)	7 (47%)			
Corticosteróides	**sim**	7 (64%)	4 (36%)	0.092[b]	x	x
	não	2 (22%)	7 (78%)			
Ciclosporina	**sim**	0	0	*	*	*
	não	9 (45%)	11 (55%)			
IFN-α	**sim**	1 (100%)	0	0.450[b]	x	x
	não	8 (42%)	11 (58%)			
IFN-ω	**sim**	1 (100%)	0	0.450[b]	x	x
	não	8 (42%)	11 (58%)			
Duração da corticoterapia						
< 1 mês		0	2 (100%)	NC	x	x
1 mês - 3meses		2 (100%)	0			
> 3 meses		5 (71%)	2 (29%)			
Tipo de extração dentária						
ET		7 (54%)	6 (46%)	0.415[b]	x	x
EP		3 (33%)	6 (67%)			
Nº de fases de extração dentária						
1 fase		9 (45%)	11 (55%)	1.000[b]	x	x
2 fases		1 (50%)	1 (50%)			
TMCPC						
Sim		10 (59%)	7 (41%)	0.040[b]	NC	NC
Não		0	5 (100%)			
Recidiva						
Sim		8 (89%)	1 (11%)	0.002[b]	44.000	[3.376; 573.409]
Não		2 (15%)	11 (85%)			

Legenda: a. Valor de p quando teste de qui-quadrado; b. Valor de p quando teste exato de fisher devido a teste qui-quadrado não ser possível de executar; N = número de animais; SIG - significância estatística; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; NC- não calculado por número insuficiente de casos; * nenhuma estatística foi calculada porque a variável é uma constante; x - não calculado por ausência de associação estatisticamente significativa.

Como é possível verificar foi possível constatar uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de recidiva e a resposta à cirurgia a médio-longo prazo (p=0.002) (Tabela 8). O valor de OR sugere que os gatos do Grupo F, que sejam refratários ao tratamento cirúrgico da GECF, têm 44 vezes mais possibilidade de não melhorarem com a cirurgia de extração dentária, complementada ou não medicamente (de notar que todos os felídeos que tiveram recidiva após o tratamento cirúrgico fizeram TMPR) (Tabela 8).

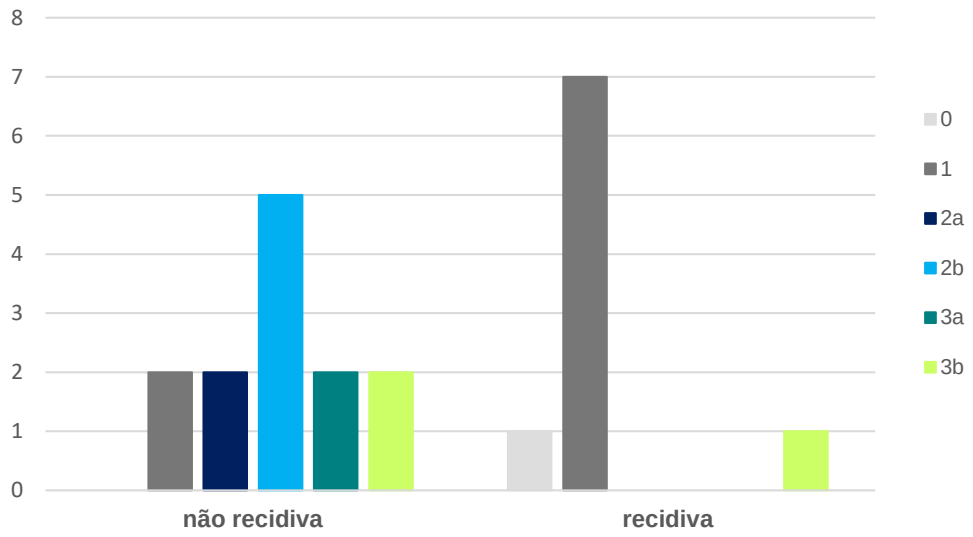


Gráfico 5 – Distribuição da classificação EDT final, dos gatos do Grupo F, consoante a ocorrência de recidiva.

3.2.2. Grupo C

No Grupo C, não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre a idade do gato à cirurgia e a resposta ao tratamento de extração dentária (p=0.248). Dos 5 gatos jovens, um (20%) não melhorou com a cirurgia de extração dentária e 4 (60%) gatos tiveram melhorias consideráveis. Dos 6 gatos adultos, 2 (33%) não melhoraram clinicamente e 4 (67%) melhoraram consideravelmente com a cirurgia. Dos 4 gatos sénior e dos 8 gatos geriátricos, todos tiveram uma melhoria considerável após as extrações dentárias. As Tabelas 9 e 10 ilustram as associações entre as restantes variáveis encontradas e a resposta ao tratamento em termos de melhoria ou não melhoria clínica considerável.

Tabela 9 – Distribuição dos gatos do Grupo C segundo "não melhoria" e "melhoria", consoante o tempo entre diagnóstico e cirurgia, acesso à rua, proveniência de gatil, nº de alterações orais, lesões orais observadas e achados radiográficos.

		Não melhoria (N (%))	Melhoria (N (%))	Não melhoria *vs.* Melhoria		
				SIG	OR	IC 95%
Tempo entre diagnóstico e cirurgia						
< 6 meses		0	1 (100%)	1.000[b]	x	x
6meses - 1ano		0	6 (100%)			
> 1 ano		1 (14%)	6 (86%)			
Rua (origem e/ou acesso)						
Sim		1 (6%)	15 (94%)	0.209[b]	x	x
Não		2 (29%)	5 (71%)			
Gatil (origem)						
Sim		0	4 (100%)	1.000[b]	x	x
Não		3 (16%)	16 (84%)			
Nº de alterações orais						
≤ 4 lesões		1 (7%)	14 (93%)	0.269[b]	x	x
≥ 5 lesões		2 (25%)	6 (75%)			
Lesões orais observadas						
Bucoestomatite	**sim**	3 (14%)	19 (86%)	1.000[b]	x	x
	não	0	1 (100%)			
Glossite	**sim**	1 (33%)	2 (67%)	0.356[b]	x	x
	não	2 (10%)	18 (90%)			
Mucosite caudal	**sim**	3 (13%)	20 (87%)	*	*	*
	não	0	0			
Estomatite proliferativa	**sim**	2 (14%)	12 (86%)	1.000[b]	x	x
	não	1 (11%)	8 (89%)			
Achados radiográficos						
Reabsorção dentária	**sim**	3 (18%)	14 (82%)	0.539[b]	x	x
	não	0	6 (100%)			
Periodontite	**sim**	0	10 (100%)	0.229[b]	x	x
	não	3 (23%)	10 (74%)			
Raízes retidas	**sim**	2 (29%)	5 (71%)	0.209[b]	x	x
	não	1 (6%)	15 (94%)			

Legenda: a. Valor de p quando teste de qui-quadrado; b. Valor de p quando teste exato de fisher devido a teste qui-quadrado não ser possível de executar; N = número de animais; SIG - significância estatística; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; * nenhuma estatística foi calculada porque a variável é uma constante; x - não calculado por ausência de associação estatisticamente significativa.

Tabela 10 – Distribuição dos gatos do Grupo C segundo "não melhoria" e "melhoria", consoante a medicação prescrita para TMCAC, duração da corticoterapia, tipo de cirurgia ensaiada, necessidade de TMCPC e ocorrência de recidiva.

		Não melhoria (N (%))	Melhoria (N (%))	Não melhoria *vs.* Melhoria		
				SIG	OR	IC 95%
TMCAC						
TMCAC	**sim**	3 (13%)	20 (87%)	*	*	*
	não	0	0			
Analgésicos	**sim**	1 (10%)	9 (90%)	1.000[b]	x	x
	não	2 (15%)	11 (85%)			
AINEs	**sim**	2 (12%)	15 (88%)	1.000[b]	x	x
	não	1 (17%)	5 (83%)			
Gel	**sim**	1 (11%)	8 (89%)	1.000[b]	x	x
	não	2 (14%)	12 (86%)			
Corticosteróides	**sim**	1 (7%)	13 (93%)	0.538[b]	x	x
	não	2 (22%)	7 (78%)			
Ciclosporina	**sim**	0	3 (100%)	1.000[b]	x	x
	não	3 (15%)	17 (85%)			
IFN-α	**sim**	0	0	*	*	*
	não	3 (13%)	20 (87%)			
IFN-ω	**sim**	1 (33%)	2 (67%)	0.356[b]	x	x
	não	2 (10%)	18 (90%)			
Duração da corticoterapia						
< 1 mês		0	1 (100%)	1.000[b]	x	x
1 mês - 3meses		0	6 (100%)			
> 3 meses		1 (14%)	6 (86%)			
Tipo de extração dentária						
ET		1 (10%)	9 (90%)	1.000[b]	x	x
EP		2 (15%)	11 (85%)			
Nº de fases de extração dentária						
1 fase		2 (11%)	17 (89%)	0.453[b]	x	x
2 fases		1 (25%)	3 (75%)			
TMCPC						
Sim		3 (19%)	13 (81%)	1.000[b]	x	x
Não		0	7 (100%)			
Recidiva						
Sim		1 (10%)	9 (90%)	0.526[b]	x	x
Não		2 (15%)	11 (85%)			

Legenda: a. Valor de p quando teste de qui-quadrado; b. Valor de p quando teste exato de fisher devido a teste qui-quadrado não ser possível de executar; N = número de animais; SIG - significância estatística; OR - *odds ratio*; IC 95% - intervalo de confiança de 95%; * nenhuma estatística foi calculada porque a variável é uma constante; x - não calculado por ausência de associação estatisticamente significativa.

Não foi possível verificar nenhuma associação estatisticamente significativa entre as variáveis encontradas e a resposta à cirurgia e, contrariamente ao que se observou no Grupo F, no Grupo C a ocorrência de recidiva (p=0.526) não estava relacionada de forma estatisticamente significativa com a resposta a médio-longo prazo às extrações dentárias (Tabela 10).

Por fim, no processo de tentar perceber a necessidade de TMCPC (aqui não apresentado) tanto no Grupo F, como no Grupo C, consoante o prognóstico pós-cirúrgico, esta variável foi investigada. Foi possível constatar que, no Grupo C, a associação entre a necessidade de TMCPC e a presença de estomatite proliferativa tinha um valor de p próximo da significância estatística (p=0.066), pelo Teste Exato de Fisher.

3.3. Acompanhamento a longo prazo e sobrevivência

O tempo médio de acompanhamento desde a cirurgia até à data da morte ou data da última consulta foi de 563.19 ± 665.42 dias (IC 95%: 278.59 – 847.79 dias) para o Grupo F, 1212.04 ± 795.04 dias (IC 95%: 887.13 - 1536.96 dias) para o Grupo C. Até ao final da recolha de informação para o presente estudo, do Grupo F, 36% (8/22) dos gatos morreram e, do Grupo C, morreram 35% (8/23) dos felídeos. A Tabela 11 resume os registos de morte.

A mediana e média foram, respetivamente, de 335 dias e de 624 dias no Grupo F e de 608 dias e de 1038 dias no Grupo C. Não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre as curvas dos dois Grupos, por análise *log-rank* (p=0.099) (Gráfico 6).

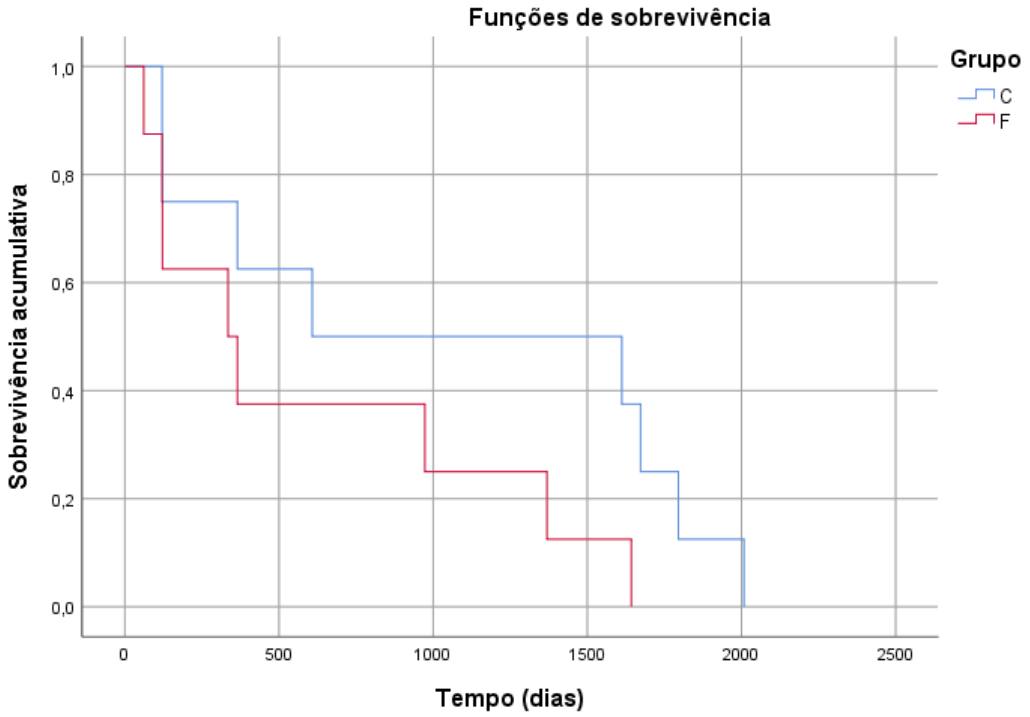


Gráfico 6 – Curvas de Kaplan-Meier de 8 gatos do Grupo F e de 8 gatos do Grupo C.

Tabela 11 – Tempo de sobrevida (em dias), Grupo, idade à cirurgia e causa de morte dos gatos da amostra global que morreram até ao último dia do presente estudo.

Tempo de sobrevida (dias)	Grupo	Idade (anos)	Faixa etária	Causa de morte
973	**F**	7	S	Eutanásia (por causa desconhecida)
122	**F**	3	A	Eutanásia (por possível leucemia e contenção financeira dos proprietários)
1643	**F**	5	A	Linfoma
121	**F**	1	J	Quadro clínico de urémia, hiperfosfatémia, hiperproteinémia, hematúria e dor abdominal
365	**F**	7	S	Anemia crónica
335	**F**	6	A	Eutanásia (por linfoma não responsivo à terapêutica)
1369	**F**	4	A	(causa desconhecida)
61	**F**	13	G	Eutanásia (por causa desconhecida)
2008	**C**	7	S	Insuficiência renal crónica (IRC)
1795	**C**	13	G	Linfoma
365	**C**	12	G	IRC
1612	**C**	11	G	Linfoma intestinal
1673	**C**	10	G	IRC
121	**C**	6	A	Eutanásia (por causa desconhecida)
608	**C**	3	A	IRC
122	**C**	13	G	Linfoma

Legenda: J- Jovem; A- Adulto; S- Sénior; G- Geriátrico.

V – Discussão

O presente estudo teve como principal objetivo avaliar a resposta, a médio-longo prazo, à cirurgia com extrações dentárias por GECF em gatos infetados com FeLV. Inclusivamente, foi possível identificar alguns fatores de risco associados ao prognóstico após tratamento médico-cirúrgico da GECF, bem como detetar diferenças a nível do quadro clínico e lesional entre gatos infetados e não infetados pelo FeLV. O desenho do estudo foi do tipo caso-controlo retrospetivo, onde para o grupo dos casos (Grupo FeLV-positivo – Grupo F) foram identificados os gatos com diagnóstico simultâneo de GECF e FeLV e para o grupo dos controlos (Grupo Controlo – Grupo C) foram identificados os felídeos com diagnóstico de GECF e resultado negativo nos testes de diagnóstico para as retroviroses felinas (FIV e FeLV).

1. Aspetos clínicos com potencial influência no prognóstico pós-cirúrgico

A amostra global (Grupo F e Grupo C) era constituída por 45 gatos, todos de raça indeterminada. Como tal, não foi possível determinar uma eventual predisposição rácica para a GECF, sugerida por alguns autores (Tenorio et al. 1991; Pedersen 1992; Day e Hall 2008; Tilley e Smith 2008).

Sexo e estado reprodutivo

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, no que concerne o estado reprodutivo dos felídeos (se inteiros ou castrados) entre os dois Grupos. Sendo que apenas dois machos do Grupo F não estavam castrados na altura da cirurgia dentária. Como tal, não foi possível analisar este último parâmetro, nem refutar ou apoiar as conclusões obtidas por Burling et al. (2017), que verificou que os machos e fêmeas inteiros apresentavam maior risco de obter um resultado positivo para o FeLV. Adicionalmente, verificou-se que nos dois Grupos, o sexo não estava significativamente associado com a resposta à cirurgia, indo de encontro com o descrito em trabalhos anteriores (Healey et al. 2007; Harley et al. 2011).

Idade

As médias de idade obtidas nos 2 Grupos foram semelhantes entre si e também semelhantes às relatadas em estudos anteriores (Jennings et al. 2015; Oliveira 2017). Apesar de não se ter verificado uma associação estatisticamente significativa entre a faixa etária e a resposta a médio-longo prazo ao tratamento cirúrgico, verificou-se que, os gatos do Grupo F eram ligeiramente mais jovens que os do Grupo C. A maioria pertencia à faixa etária “Adultos”, no Grupo F, e à faixa etária “Geriátricos”, no Grupo C. Este achado clínico, embora não estatisticamente relevante, pode sugerir um agravamento mais precoce da GECF nos gatos com FeLV. Pois o FeLV pode agir como agravante do estado geral do animal e potenciar o agravamento do quadro clínico da GECF (Thompson et al. 1984; Niza et al. 2004; Lutz et al. 2009; Dokuzeylul et al. 2016).

Tempo entre diagnóstico de GECF e cirurgia de extrações dentárias

Uma vez que alguns autores sugerem que, quanto mais cedo for realizada a extração dentária, melhor será o resultado pós-cirúrgico (Niemiec 2008; Jennings et al. 2015). Neste estudo não se observou qualquer associação entre o intervalo de tempo do diagnóstico à cirurgia e a reposta às extrações dentárias no caso do Grupo F. No Grupo C não foram realizados testes estatísticos a este nível, por ausência de casos num intervalo temporal. Não obstante, foi possível constatar que, em ambos os Grupos, mais de metade dos felídeos apenas foi alvo de cirurgia mais de um ano após realizado o diagnóstico da GECF. Simultaneamente, a esmagadora maioria realizou pelo menos um tratamento médico complementar anterior à cirurgia (TMCAC). Estes achados vão de encontro com a opinião de alguns autores, que indicam uma primeira abordagem médica, declarando que a maioria dos proprietários encontra-se relutante em submeter o seu animal a extrações dentárias como abordagem inicial (Niemiec 2008; Reiter et al. 2019).

Fatores ambientais – rua e gatil

No que diz respeito ao impacto ambiental no desenvolvimento ou evolução da GECF, sugerido por vários autores (Diehl e Rosychuck 1993; Quimby et al. 2008; Johnston 2012; Reiter et al. 2019; Silva et al. 2019), este não foi passível de ser comprovado. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre o Grupo F e o Grupo C, no que diz respeito ao acesso à rua ou à proveniência de gatil, ao contrário do que seria expetável. Seria esperado que o Grupo F tivesse maior prevalência de gatos que tivessem acesso à rua, num certo período-de-tempo da sua vida, ou que tivessem estado num gatil (Diehl e Rosychuck 1993; Radford et al. 2009; Sykes e Hartmann 2014; Reiter et al. 2019). Contudo, o que se constatou foi que, em ambos os Grupos, mais de metade dos gatos teve acesso à rua e que, menos de metade dos gatos tiveram origem de gatil. Tal pode dever-se ao acaso, uma vez que a amostra de felídeos é relativamente pequena. Estes fatores não estavam também significativamente associados ao prognóstico pós-cirúrgico.

FCV

Adicionalmente, no que se refere a agentes infeciosos, nos felídeos do presente estudo, apenas se tinha conhecimento do seu estado FIV e FeLV, enquanto que, relativamente ao FCV, somente uma pequena percentagem (18% no Grupo F e 39% no Grupo C) realizou o seu despiste, mediante RT-PCR por zaragatoa orofaríngea. Devido à natureza retrospetiva deste trabalho e por estar dependente de uma série de fatores, como a gestão do caso de GECF e estabelecimento das respetivas prioridades por parte do clínico ou como as restrições financeiras por parte do proprietário do animal, pode explicar o número negligenciável de gatos que fizeram despiste para o FCV neste estudo. O FCV, como explicado anteriormente, de todos os agentes infeciosos felinos, é aquele que, de forma mais relevante, tem vindo a estar associado à GECF (Thompson et al. 1984; Lommer e Verstraete

2003; Radford et al. 2009; Hennet et al. 2011; Dowers et al. 2010; Johnston 2012). Infelizmente, por serem poucos os casos confirmados de FCV neste estudo, não foi possível avaliar o seu impacto na resposta às extrações dentárias, nem averiguar se uma co-infeção FCV / FeLV poderia eventualmente justificar o pior prognóstico pós-cirúrgico do Grupo F, como no trabalho de Tenorio et al. (1991), que constatou que uma co-infeção com FCV e FeLV aumentava a gravidade das lesões orais, o que poderia eventualmente ser um fator interferente na recuperação pós-cirúrgica dos felídeos do presente estudo (os do Grupo F). Constatou-se, apesar de tudo, que no Grupo F, 100% dos gatos testados tiveram um resultado positivo para o FCV e que, no Grupo C, 67% dos gatos também, similarmente a estudos anteriores (Thompson et al. 1984; Dowers et al. 2010; Hennet et al. 2011). O facto de terem sido muito poucos os gatos testados (menos de metade), não permite validar estes achados, pois podem ter sido fruto do acaso. Não obstante, dos gatos FCV-positivo, no Grupo F, um (25%) não melhorou com as extrações dentárias (EDT 0 e 1) e 3 (75%) tiveram uma melhoria considerável (EDT 2a, 2b, 3a e 3b) e, no Grupo C, dois (33%) não melhoraram com a cirurgia e 4 (67%) tiveram uma melhoria clínica significativa.

Quadro lesional

No que diz respeito ao quadro lesional dos felídeos do presente estudo, nenhuma das alterações orais observadas em particular (bucoestomatite, glossite, mucosite caudal, estomatite proliferativa, reabsorção dentária, periodontite e raízes retidas), nem o número de lesões observadas (se ≤ 4 lesões ou ≥ 5 lesões), antes da cirurgia de extrações dentárias, apresentou uma associação estatisticamente significativa com a resposta ao tratamento cirúrgico da GECF. Ao contrário de Oliveira (2017) que, numa amostra de 80 gatos, descobriu uma associação estatisticamente significativa entre o insucesso das extrações dentárias por GECF e a presença de glossite e mucosite caudal. Contudo, no Grupo F do presente estudo, verificou-se uma percentagem maior de gatos sem melhoria clínica pós-cirúrgica do que aqueles que melhoraram consideravelmente, naqueles que apresentavam estomatite proliferativa. Enquanto que, no Grupo C, a percentagem de gatos que tiveram melhoria clínica importante foi sempre maior do que aqueles que não melhoraram ou tiveram pior prognóstico pós-cirúrgico, considerando as várias alterações orais observadas. Por outro lado, em comparação com a literatura previamente existente (Hennet 1997; Bellei et al. 2008; Farcas et al. 2014; Jennings et al. 2015), a frequência da maioria das alterações orais observadas neste trabalho, encontrava-se dentro dos valores já descritos em gatos com GECF submetidos a cirurgia de extrações dentárias (Tabela 2). Contudo, verificou-se que, no Grupo F, a prevalência de glossite foi superior às relatadas em estudos anteriores e que a de estomatite proliferativa foi inferior e que, no Grupo C, a prevalência de periodontite foi inferior às verificadas em estudos anteriores (Tabela 2). No entanto, estas diferenças face à literatura

já existente, podem ter sido fruto do acaso, uma vez que, tanto o Grupo F como o Grupo C, constituem uma amostra pequena de gatos com GECF.

Tabela 12 – Frequências (em %) obtidas no presente estudo, no Grupo F e Grupo C, e estudos anteriores, no que diz respeito às alterações orais presentes antes da cirurgia de extração dentária.

Alterações orais	Presente Estudo		*Chronic Gingivo-Stomatitis in Cats: Long-Term Follow-Up of 30 Cases Treated by Dental Extractions* **(Hennet 1997)**	*Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS)* **(Bellei et al. 2008)**	*Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000–2013)* **(Jennings et al. 2015)**	*Dental radiographic findings in cats with chronic gingivostomatitis (2002–2012)* **(Farcas et al. 2014)**
	Grupo F	**Grupo C**				
Bucoestomatite	95%	96%	86%	31.3%	96.8%	ND
Glossite	45%	13%	10%	9.4%	20.0%	ND
Mucosite caudal	91%	100%	92%	68.8%	100%	ND
Estomatite proliferativa	23%	61%	ND	75.0%	51.6%	ND
Reabsorção dentária	50%	74%	66%	40.6%	ND	49%
Periodontite	82%	43%	93%	68.8%	96.8%	100%
Raízes retidas	41%	30%	7%	ND	63.2%	56%

Legenda: ND- não determinado.

Entre o Grupo F e Grupo C verificaram-se diferenças significativas a nível do quadro lesional, no que diz respeito à presença de glossite (p=0.016), estomatite proliferativa (p=0.01) e periodontite (p=0.008). Por sua vez, constatou-se que os gatos do Grupo F tinham uma probabilidade 5.6 maior de apresentar glossite do que os gatos do Grupo C. As lesões inflamatórias linguais, nomeadamente as úlceras, têm vindo a estar frequentemente associadas à infeção por FCV (Rodrigues 2012; Niemiec 2014; Jennings et al 2015; Druet e Hennet 2017; Oliveira 2017), que, por sua vez, encontra-se associada, de forma relevante, à GECF (Radford et al. 2009; Hennet et al. 2011; Dowers et al. 2010; Johnston 2012). No entanto, neste estudo, apenas 3 (30%) (dois do Grupo F e um do Grupo C) dos 10 felídeos que tiveram resultado positivo para o FCV, apresentaram glossite. Por um lado, devido ao reduzido número de gatos que fez o despiste de FCV, não nos permite apoiar ou refutar o que esses estudos anteriores demonstraram, por outro lado, é possível que os testes de diagnóstico (por PCR) deste vírus deem resultado positivo de forma intermitente (Quimby et al. 2008). Adicionalmente, uma vez que a imunossupressão provocada pelo FeLV pode levar a uma predisposição e manifestação de infeções secundárias (ex.º infeção por FCV ou, até mesmo, pelo FHV-1), tal poderia explicar a maior prevalência de glossite/ úlceras linguais nos felídeos do Grupo F (Hennet 1997; Verstraete 1999; Lutz et al. 2009; Hartmann 2011; Sykes

e Hartmann 2014). Em contraste, neste estudo, constatou-se que os gatos do Grupo F têm menor probabilidade de apresentarem estomatite proliferativa do que os do Grupo C. Considerando que o processo de cicatrização de feridas em gatos imunodeprimidos, como o caso de felídeos infetados pelo FeLV, encontra-se comprometido ou perlongado (Trautwein 1992; Anderson 1996; Volk e Bohling 2013; Aldridge 2015) e que, por outro lado, como o FeLV pode infetar as células percursoras dos fibroblastos – com consequências nefastas na medula óssea em si (ex.º mielofibrose ou osteoesclerose medular) e na própria função dos fibroblastos (Linenberger e Abkowitz 1995) – faz sentido que as lesões orais do Grupo F não sejam predominantemente proliferativas (por proliferação de tecido de granulação), comparativamente com as do Grupo C. No que diz respeito à periodontite, constatou-se que os gatos do Grupo F tinham uma probabilidade 5.8 vezes maior que os felídeos do Grupo C, de apresentarem este achado radiográfico. O que, considerando que a periodontite tende a estabelecer-se mais e a apresentar maior gravidade em animais comprometidos a nível do sistema imunitário, como o caso de animas infetados por retrovírus felinos (FIV e FeLV) (Shelton et al. 1989; Thengchaisri et al. 2017), seria de esperar que se verificasse uma prevalência superior de periodontite no Grupo F, quando comparado com o Grupo C. Por fim, no que concerne a reabsorção dentária (LR), o valor de p (p=0.098) esteve próximo de representar uma diferença estatisticamente significativa entre o Grupo F e Grupo C. Estudos anteriores indicam que parece existir uma associação entre as LR, nomeadamente as de tipo 1 (inflamatórias), e a periodontite ou doença periodontal (Reichart et al. 1984; Okuda e Harvey 1992; Reiter et al. 2005; Mestrinho et al. 2013). Para além da periodontite, outros fatores têm sido apontados como potenciais fatores risco ou etiológicos das LR (principalmente no que diz respeito às LR de tipo 1), nomeadamente doenças infeciosas felinas, como as retroviroses felinas (Okuda e Harvey 1992; Reiter et al. 2005). Contudo, neste trabalho, contrariamente ao esperado, constatou-se que dos 28 felídeos que tinham LR, quase metade – 12 (43%) gatos – não apresentavam simultaneamente periodontite, e que, mais de metade dos gatos que tinham LR (17/28 – 61%), pertenciam ao Grupo C, não ao Grupo F. Um estudo de Mestrinho et al. (2013), constatou que o estado viral relativamente ao FeLV não estava associado, nem consistia num risco maior, à apresentação de LR. No presente trabalho, a sugestão de que nem a periodontite nem o FeLV parecem estar a par da ocorrência de LR, pode ser explicado através do sugerido por certos estudos, que a idade avançada é um dos principais fatores de risco de LR (Pettersson e Mannerfelt 2003; Mestrinho et al. 2013). Inclusivamente, constatou-se que a amostra de gatos do Grupo C é ligeiramente mais envelhecida que a do Grupo F (mais de metade do Grupo C é composto por felídeos sénior ou geriátricos, ao contrário do Grupo F, maioritariamente constituído por gatos jovens ou adultos), o que poderia explicar a maior ocorrência de LR no Grupo C comparativamente com o Grupo F.

2. Resposta à cirurgia e os diferentes tratamentos praticados

O Grupo F obteve, de forma estatisticamente significativa, um prognóstico pior à cirurgia de extrações dentárias, em comparação com o Grupo C. Constatou-se que os gatos do Grupo F apresentavam 5.6 vezes mais probabilidade de não melhorarem com a cirurgia de extração dentária, em comparação com os gatos do Grupo C. Uma das hipóteses propostas consiste no efeito sistémico da infeção por FeLV. Nos gatos do grupo F a GECF poderá espelhar um problema maioritariamente sistémico, contrariamente ao Grupo C, que poderá ser de carater maioritariamente localizado. A infeção ativa por FeLV poderá conduzir a uma imunossupressão que provocará ou potenciará lesões inflamatórias orais desencadeadas por processos locais (Thompson et al. 1984; Johnston 2012; Kornya et al. 2014; Dokuzeylul et al. 2016). Num contexto de imunossupressão aumentará uma maior suscetibilidade a outros vírus como o FCV ou bactérias orais, por outro lado, podem ocorrer fenómenos imunomediados secundariamente à presença do próprio FeLV.

No Grupo F verificou-se obtenção de cura clínica (EDT 3a e 3b) em 23% dos felídeos e melhoria significativa dos sinais clínicos em 32% dos animais (EDT 2a e 2b), fazendo com que, no total, 55% dos gatos do Grupo F tivessem melhorias clínicas consideráveis (EDT 3a, 3b, 2a e 2b) após extrações dentárias. Desses gatos, 41% precisou de realizar TMCPC de forma a atingir a cura ou melhoria clínica da GECF. No presente estudo, não foi discriminada qual a medicação prescrita como TMCPC, para cada animal, sendo que apenas foi registado se posteriormente à cirurgia o gato precisou ou não de algum tipo de tratamento médico complementar (TMCPC). Nos 23 gatos do Grupo C, constatou-se que 61% dos felídeos obtiveram cura clínica (EDT 3a e 3b) e que 26% melhoraram significativamente em termos clínicos (EDT 2a e 2b), fazendo com que, no total, 87% dos gatos do Grupo C tivessem melhorias clínicas consideráveis (EDT 3a, 3b, 2a e 2b) com a cirurgia de extrações dentárias. Desses gatos, 81% necessitou de realizar TMCPC, por forma a atingir cura ou melhoria clínica da GECF. Estes resultados obtidos, no que diz respeito à obtenção de melhoria significativa ou cura clínica após a cirurgia de extrações dentárias, vão de encontro ao observado em estudos anteriores, sumarizados na Tabela 13 (Hennet 1997; Bellei et al. 2008; Jennings et al. 2015). A necessidade de TMCPC nestes gatos, quando comparado com a necessidade de TMCPC verificada por Jennings et al. (2015), que foi de 68.8% em gatos que obtiveram melhoria significativa ou cura clínica da GECF, foi inferior e superior, no Grupo F e Grupo C, respetivamente. Uma hipótese proposta que possa eventualmente explicar a maior necessidade de TMCPC no Grupo C do que no Grupo F, para atingir uma melhoria clínica considerável, uma vez que a cirurgia ensaiada não diferiu significativamente entre Grupos, pode consistir no facto de se ter observado uma ocorrência significativamente maior de estomatite proliferativa no Grupo C. Neste grupo, dos gatos que tiveram estomatite proliferativa, 86% necessitou de TMCPC. Inclusivamente, foi possível constatar que, no

Grupo C, a associação entre a necessidade de TMCPC e a presença de estomatite proliferativa aproximava-se da significância estatística (p=0.066). Uma vez que o principal objetivo das extrações dentárias consiste em reduzir a estimulação imunitária a nível oral, mediante a eliminação da placa dentária, não vai propriamente ter uma ação direta na eliminação do tecido proliferativo de granulação (Johnston 2012; Gracis 2015; Winer et al. 2016). Assim, o gato pode permanecer com algum grau de desconforto ou dor oral após a cirurgia. Tratamentos que visem reduzir a inflamação oral (exº GCs, AINEs) ou eliminar o tecido proliferativo (exº laser de CO_2), embora neste estudo não se tenha efetuado o registo da medicação de TMCPC, são abordagens que possivelmente podem ter proporcionado um prognóstico pós-cirúrgico mais favorável aos felídeos do Grupo C.

Tabela 13 – Frequências (em %) obtidas no presente estudo, no Grupo F e Grupo C, e estudos anteriores, no que diz respeito à resposta ao tratamento cirúrgico da GECF.

Resposta ao tratamento cirúrgico	Presente Estudo		*Chronic Gingivo-Stomatitis in Cats: Long-Term Follow-Up of 30 Cases Treated by Dental Extractions* **(Hennet 1997)**	*Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS)* **(Bellei et al. 2008)**	*Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000–2013)* **(Jennings et al. 2015)**
	Grupo F	**Grupo C**			
Sem melhoria clínica	4%	0	7%	19%	6.3%
Melhoria clínica ligeira	41%	13%	13%	ND	26.3%
Melhoria clínica significativa	32%	26%	20%	24%	38.9%
Cura clínica	23%	61%	60%	57%	28.4%

Legenda: ND- não determinado.

Nos gatos do Grupo F, 41% tiveram apenas uma melhoria ligeira (EDT 1) dos sinais clínicos e 4% não tiveram melhoria clínica (EDT 0), fazendo com que, no total, 45% dos gatos do Grupo F não tivesse melhorado consideravelmente com a cirurgia de extrações dentárias (EDT 0 e 1), desses, todos necessitaram de TMCPC. No Grupo C, 13% dos gatos tiveram apenas melhoria ligeira dos sinais clínicos (EDT 1) e nenhum gato teve uma classificação EDT 0, fazendo com que, no total, 13% dos gatos do Grupo C não tivesse obtido melhorias consideráveis (EDT 0 e 1) com a cirurgia de extrações dentárias, sendo que todos necessitaram também de TMCPC, por forma a melhorar o quadro clínico apresentado (Tabela 13).

Não foi constatada uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de cirurgia ensaiada (se ET ou EP) e a resposta a médio-longo prazo à cirurgia de extrações dentárias (se melhoria considerável ou não). Este resultado é idêntico ao observado por outros autores, que constataram que a extensão das extrações dentárias não parece influenciar o prognóstico pós-cirúrgico (Jennings et al. 2015; Oliveira 2017; Fernandes 2019).

Tal sugere que, eventualmente, a placa bacteriana e uma resposta imunitária exacerbada e adversa à sua presença, não desempenhe um papel tão importante no desenvolvimento da GECF (Lommer 2013a; Jennings et al. 2015). No que diz respeito ao número de fases em que foi efetuada a cirurgia, não foi possível detetar quaisquer associações devido ao número reduzido de animais que fizeram o procedimento sequenciado, por grupo.

Em relação ao tratamento médico complementar anterior à cirurgia (TMCAC), todos os felídeos do presente estudo (exceto dois gatos do Grupo F) realizaram-no. Por sua vez, o grupo de fármacos mais prescrito pertencia ao grupo dos AINEs, seguido dos GCs e, por último, o grupo dos analgésicos opiáceos. O gel oral antisséptico, ciclosporina, IFN-α e IFN-α foram prescritos a um reduzido número de gatos do presente estudo, sendo que, para os três últimos fármacos, esse número foi praticamente negligenciável, como tal, não foi possível efetuar uma análise estatística válida relativamente à associação entre a ciclosporina ou IFNs e a resposta à cirurgia de extrações dentárias. Logo, os possíveis benefícios, na GECF e no prognóstico pós-cirúrgico, de realizar terapêutica com ciclosporina (no Grupo C) e INFs (Grupo F e Grupo C), como relatado em vários estudos (Tovey 2002; Leal et al. 2013; Lommer 2013a; Domenéch et al. 2011; Hennet et al. 2011) não puderam ser aqui eficazmente analisados. Não obstante, nenhum medicamento em particular de TMCAC, tanto no Grupo F como no Grupo C, demonstrou uma associação estatisticamente significativa com a resposta às extrações dentárias, à semelhança de Hennet (1997) e Jennings et al. (2015), que constataram que a realização de TMCAC não parecia estar associada ao prognóstico pós-cirúrgico. No entanto, no caso dos GCs, em especial, seria esperado que no Grupo F estes estivessem associados a uma maior probabilidade dos gatos não melhoraram com a cirurgia de extração dentária, à semelhança do que se verificou num trabalho realizado por Fernandes (2019), em gatos com GECF e simultaneamente FIV-positivos sujeitos a cirurgia com extrações dentárias. Efetivamente, no Grupo F do presente estudo, a associação entre a administração de GCs e o prognóstico pós-cirúrgico encontrava-se próximo da significância estatística ($p=0.092$), indicativo de uma tendência para os gatos FeLV-positivos previamente tratados com GCs de apresentarem uma pior resposta à cirurgia de extrações dentárias. Ao contrário do Grupo C, no Grupo F mais de metade (64%) dos gatos que fizeram corticoterapia não melhoraram com a cirurgia de extrações dentárias. Para ambos os grupos não foi encontrada uma associação estatística entre a duração da corticoterapia e a resposta à cirurgia dentária. Não obstante, considerando que os GCs, apesar de serem um dos grupos de fármacos mais utilizado no maneio médico da GECF (Hennet et al. 2011; Niemiec 2014; Reiter et al. 2019), a sua administração prolongada (ex.º superior a 3 meses) e repetida está associada a efeitos adversos como certas alterações metabólicas (ex.º Cushing iatrogénico) e a imunossupressão (Lowe et al. 2008; Ferguson e Hoenig 2018; Papich 2018). Como tal, seria de esperar que neste trabalho os gatos do Grupo F tivessem um pior prognóstico pós-

cirúrgico, devido ao efeito deletério acrescido que os GCs podem ter sobre o sistema imunitário de gatos infetados pelo FeLV (que por si já pode estar comprometido), agravando o quadro clínico geral dos mesmos. Também pode ocorrer um acréscimo no atraso dos processos de cicatrização dos tecidos e predisposição para infeções oportunistas ou secundárias.

Por fim, a percentagem de gatos que foi refratário à cirurgia de extrações dentárias do Grupo F (41%) teve um valor aproximado ao da percentagem de recidiva verificada no Grupo C (43%). Contudo, no Grupo F, contrariamente ao Grupo C, a recidiva ao tratamento cirúrgico estava forte e significativamente associada a um mau prognóstico pós-cirúrgico a médio-longo prazo. Constatou-se que um gato do Grupo F que tivesse recidivado após realizadas as extrações dentárias, tinha 44 vezes mais probabilidade de não melhorar, mesmo recorrendo a tratamento médico complementar para a GECF refratária (TMPR). Pode ser explicado através da hipótese de que estes gatos recidivaram porque, provavelmente, a base da GECF é de carater sistémico e não tanto local ou oral. Adicionalmente, como não foi discriminado neste estudo qual a medicação prescrita como TMPR, não foi possível tirar possíveis elações relativamente à utilização de certos fármacos no TMPR e o prognóstico após as extrações dentárias.

3. Análise de sobrevivência de gatos com GECF e estudos futuros

No presente estudo, fez-se uma análise de sobrevivência aos gatos do Grupo F e aos do Grupo C, desde o momento da primeira intervenção cirúrgica oro-dentária por GECF. Um dos objetivos foi averiguar se os gatos com GECF e simultaneamente FeLV-positivos poderiam ter ou não uma longevidade inferior à de gatos com GECF, mas sem seropositividade ou infeção pelos retrovírus felinos. A respetiva análise permitiu constatar que o Grupo C tinha uma curva de sobrevivência aparentemente melhor que a do Grupo F, no entanto, sem significado estatístico ($p=0.099$). A mediana do TS do Grupo F, de 335 dias, foi menor comparativamente com a do Grupo C, de 608 dias. Idealmente, neste estudo, as curvas de sobrevivência deveriam traduzir o tempo até à cura clínica e não o tempo até à morte, à semelhança de um estudo anterior (Druet e Hennet 2017). No entanto, tal não foi possível por limitações inerentes ao presente trabalho (recolha retrospectiva da informação e falta de registo do momento ou data da cura, melhoria ou não melhoria clínica).

Não obstante, apesar da amostra ser relativamente pequena e de não ter sido possível completar todos os dados requeridos, verificou-se que no Grupo F a principal causa de morte foi por linfoma e que os gatos com menor TS eram maioritariamente gatos relativamente jovens (um com 1 ano de idade e outro com 3 anos), exceto o caso de um gato com 13 anos que teve um TS de 61 dias. Estes achados, mais a constatação de que o Grupo C apresentava uma função de sobrevivência aparentemente melhor que o Grupo F, vão de

encontro com o que a maioria dos autores defende, que o FeLV tem um impacto relevante na qualidade de vida e longevidade dos felídeos afetados (Sykes e Hartmann 2014; Little et al. 2020) e que, segundo Lutz et al. (2009), a resistência ao vírus aumenta com o aumento da idade, sendo que quanto mais jovem for o gato, pior o prognóstico da infeção por FeLV. Neste estudo, contudo, não foi possível determinar que tipo de evolução da infeção por FeLV (se abortiva, regressiva ou progressiva) tinha cada gato do Grupo F, o que teria consistido numa mais valia, principalmente na interpretação destes resultados, uma vez que os felídeos com infeção progressiva têm um tempo de vida reduzido, comparativamente aos que desenvolvem infeção regressiva (Little et al. 2020). Por sua vez, no Grupo C, a principal causa de morte foi por insuficiência renal crónica (IRC), seguida de linfoma e, ao contrário do verificado no Grupo F, os gatos com menor TS eram maioritariamente geriátricos. Apesar da amostra ser pouco significativa e de não possibilitar uma conclusão certa, vai de encontro com o que tem vindo a ser sugerido por vários autores. Pois a GECF, como doença oral inflamatória crónica que é, e com a forte componente imunomediada que tem, pode estar associada a alterações sistémicas consequentes a uma sobrecarga inflamatória (Brown et al. 2016), como o caso da IRC por glomerulopatia secundária à deposição de imunocomplexos (IC) (Fisher et al. 2010; Greene et al. 2014; Trevejo et al. 2018). No estudo de Hennet (1997), 10% dos gatos com GECF tinham doença renal crónica. Por outro lado, os gatos com GECF têm maior quantidade de proteínas de fase aguda positivas em circulação (Tizard 2013b). Inclusivamente, estudos recentes, de Rosa (2018) e Ramalho (2019), conseguiram verificar que gatos com GECF tinham níveis elevados em circulação dessas mesmas proteínas, como a alfa-1 glicoproteína ácida e a proteína amiloide A sérica, respetivamente. O que, por sua vez, traduz ou confirma um estado de inflamação sistémico e crónico. Para além do mais, as infeções virais persistentes (ex.º infeção crónica por FCV ou, até mesmo, por FeLV) podem estar associadas à deposição de IC (Trautwein 1992). Consequentemente, a presença de uma elevada quantidade de IC em circulação ou nos fluídos extravasculares, pode originar lesões tecidulares a diversos níveis: glomérulos renais, vasos capilares, membranas sinoviais, entre outros (Trautwein 1992).

Por fim, seria de especial interesse estudar quais as principais causas de morte em gatos com GECF e fazer a comparação com gatos sem GECF. Realizando um estudo em maior escala, com o objetivo de averiguar se a doença inflamatória crónica oral em si afeta significativamente a longevidade dos gatos com GECF ou não. Assim, depreendendo também quais as principais causas de morte dos gatos afetados pela GECF, poder-se-ia obter informações relevantes que elucidassem acerca da etiopatogenia desta complexa e debilitante doença.

4. Limitações do estudo

Um estudo retrospetivo em si, implica certas restrições e desvantagens, tais como limitações na obtenção da amostra e na medição das variáveis, que podem levar à obtenção de dados incompletos. Vieses de informação e seleção, também podem estar implicados num estudo desta natureza. Assim, a falta de registo na ficha clínica de cada felídeo, a partir dos sistemas de gestão informáticos dos respetivos CAMV, por parte do clínico, assim como a subjetividade das informações recolhidas e as condições socioeconómicas dos proprietários que, por sua vez, condicionaram a realização de certos tratamentos, consultas de acompanhamento do animal e testes complementares de diagnóstico (ex.º despiste de FCV), constituíram alguns dos fatores que influenciaram a qualidade da informação recolhida de cada animal. Outro aspeto, consistiu no número reduzido dos animais da presente amostra, que neste trabalho retrospetivo, limitou a confiança nas observações efetuadas.

No que diz respeito à classificação da resposta ao tratamento segundo a classificação EDT, a escolha desta escala deveu-se essencialmente à tentativa de uniformizar os resultados e posteriormente compará-los de forma mais eficaz e correta com os resultados de estudos anteriores, que recorreram à mesma classificação (Hennet 1997; Jennings et al. 2015; Oliveira 2017; Fernandes 2019). A classificação EDT é útil também num estudo retrospetivo, por permitir a recolha de informação de forma geral e objetiva. Contudo, apresenta certas limitações. Em primeiro lugar, apenas discrimina o grau de melhoria clínica, sem pormenorizar características do quadro lesional e/ou sintomatológico (ex.º peso do felídeo, evolução das lesões orais, evolução comportamental do animal, entre outros). Por outro lado, as subdivisões da escala EDT (subdivisão a e b), têm apenas em conta se existiu ou não a necessidade de tratamento médico complementar. Outra possível escala de classificação utilizada na GECF, consiste na sugerida por Reiter et al. (2019), a *Stomatitis Disease Activity Index* (SDAI) – Anexo 4 – que consiste numa escala contínua de 30 pontos e que, por sua vez, implica o registo de carateres percecionados pelo proprietário do animal e pelo médico veterinário e onde se efetua um registo mais preciso do peso do animal ao longo do tempo. Esta escala, permite que ao longo do tempo o sucesso ou insucesso de um tratamento seja avaliado, consoante uma série de fatores que vão para além do quadro clínico geral do animal e se este necessitou ou não de TMCPC. Porém, a sua utilidade num estudo de carater retrospetivo como este teria que passar pela existência de um registo, por parte dos clínicos do respetivo CAMV, dos parâmetros necessários para a classificação SDAI – peso do animal, gravidade das lesões orais e informações obtidas ao proprietário do gato no que concerne parâmetros comportamentais do seu animal. Tendo em conta os critérios de inclusão que implicaria a utilização de uma escala SDAI num estudo retrospetivo, provavelmente prejudicaria no processo de seleção e obtenção da amostra. No entanto, para

estudos futuros, de carater prospetivo, esta escala de classificação da GECF seria preferencial.

VI – Conclusão

Neste estudo foi possível identificar que os gatos com FeLV com GECF possuem significativamente mais glossite, mais periodontite e menos estomatite proliferativa comparativamente com gatos sem doença retroviral.

Constatou-se que os gatos positivos para o FeLV possuem pior resposta ao tratamento das extrações dentárias totais ou parciais comparativamente com um grupo controlo, mesmo após instituição de qualquer tratamento médico complementar.

Confirma-se o benefício global das extrações dentárias no tratamento de gatos com GECF, embora esse benefício seja inferior em gatos com FeLV. Assim, é fundamental reconhecer a sua importância e impacto no prognóstico destes gatos. Até que se reconheça uma etiologia exata da GECF, o tratamento desta doença deve ser efetuado com base na evidência científica e de acordo com a resposta do animal à terapêutica preconizada individualmente.

VII – Referências bibliográficas

Addie DD, Dennis JM, Toth S, Callanan JJ, Reid S, Jarrett O. 2000. Long-term impact on a closed household of pet cats of natural infection with feline coronavirus, feline leukaemia virus and feline immunodeficiency virus. Vet Rec. 146(15):419–424. doi:10.1136/vr.146.15.419.

Aldridge P. 2015. Complications of wound healing: causes and prevention. Companion Anim. 20(8):453–459. doi:10.12968/coan.2015.20.8.453.

Anderson D. 1996. Wound management in small animal practice. In Pract. 18(3):115–128. doi:10.1136/inpract.18.3.115.

Arenas ML. 2001. Enfermedades virales felinas. En: Medicina Felina Practica II, Minovich F, Paludi A. Argentina. Flashprint, Tecnovet. 7(2):1–23.

Arzi B, Clark KC, Sundaram A, Spriet M, Verstraete FJM, Walker NJ, Loscar MR, Fazel N, Murphy WJ, Vapniarsky, Borjesson DL. 2017. Therapeutic Efficacy of Fresh, Allogeneic Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. Stem Cells Transl Med. 00:00-00.

Arzi B, Mills-Ko E, Verstraete FJM, Kol A, Walker NJ, Badgley MR, Fazel N, Murphy WJ, Vapniarsky N, Borjesson DL. 2016. Therapeutic Efficacy of Fresh, Autologous Mesenchymal Stem Cells for Severe Refractory Gingivostomatitis in Cats. Stem Cells Transl Med. 5(1):75–86. doi:10.5966/sctm.2015-0127.

Arzi B, Murphy B, Cox DP, Vapniarsky N, Kass PH, Verstraete FJM. 2010. Presence and quantification of mast cells in the gingiva of cats with tooth resorption, periodontitis and chronic stomatitis. Arch Oral Biol. 55(2):148–154. doi:10.1016/j.archoralbio.2009.11.004.

Arzi B, Peralta S, Fiani N, Vapniarsky N, Taechangam N, Delatorre U, Clark KC, Walker NJ, Loscar MR, Lommer MJ, et al. 2020. A multicenter experience using adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for cats with chronic, non-responsive gingivostomatitis. Stem Cell Research & Therapy. :1–13.

Ballin AC, Schulz B, Helps C, Sauter-Louis C, Mueller RS, Hartmann K. 2014. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. Vet J. 202(3):466–470. doi:10.1016/j.tvjl.2014.09.030.

Bellei E, Dalla F, Masetti L, Pisoni L, Joechler M. 2008. Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). Vet Res Commun 2008. 32:231–234. doi:10.1007/s11259-008-9153-8.

Bellows J. 2010. Plaque Control. In: Feline Dentistry Oral Assessment, Treatment, and Preventative Care. Iowa, USA. Wiley-Blackwell. p. 299-303.

Bellows J. 2012. Efficacy of a barrier gel for reducing the development of plaque, calculus, and gingivitis in cats. J Vet Dent. 29(3):196. doi:10.1177/089875641202900312.

Bellows J. 2013. Laser and Radiosurgery in Veterinary Dentistry. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 43(3):651–668. doi:10.1016/j.cvsm.2013.02.012.

Bellows J, Berg ML, Dennis S, Harvey R, Lobprise HB, Snyder CJ, Stone AES, Van de Wetering AG. 2019. 2019 AAHA Dental Care Guidelines for Dogs and Cats. J Am Anim Hosp Assoc. 55(2):49–69. doi:10.5326/JAAHA-MS-6933.

Bellows BJ, McMorran E, Case M, Case M, Case M. 2013. CO 2 laser-assisted management of feline stomatitis after extractions. Vet Pract News. (August):36–37.

Bernsteen L, Gregory CR, Kyles AE, Wooldridge JD, Valverde CR. 2000. Renal transplantation in cats. Clin Tech Small Anim Pract. 15(1):40–45. doi:10.1053/svms.2000.7303.

Boesch A, Cattori V, Riond B, Willi B, Meli ML, Rentsch KM, Hosie MJ, Hofmann-Lehmann R, Lutz H. 2015. Evaluation of the effect of short-term treatment with the integrase inhibitor raltegravir (Isentress™) on the course of progressive feline leukemia virus infection. Vet Microbiol. 175(2–4):167–178. doi:10.1016/j.vetmic.2014.10.031.

Bonello D, Squarzoni P. 2008. Effect of a mucoadhesive gel and dental scaling on gingivitis in dogs. J Vet Dent. 25(1):28–32. doi:10.1177/089875640802500108.

Brown CA, Elliott J, Schmiedt CW, Brown SA. 2016. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. Vet Pathol. 53(2):309–326. doi:10.1177/0300985815622975.

Burling AN, Levy JK, Scott HM, Crandall MM, Tucker SJ, Wood EG, Foster JD. 2017. Seroprevalences of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection in cats in the United States and Canada and risk factors for seropositivity. J Am Vet Med Assoc. 251(2):187–194. doi:10.2460/javma.251.2.187.

Caccavo D, Pellegrino NM, Altamura M, Rigon A, Amati L, Amoroso A, Jirillo E. 2002. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. J Endotoxin Res. 8(6):403–417. doi:10.1179/096805102125001000.

Cattori V, Tandon R, Riond B, Pepin AC, Lutz H, Hofmann-Lehmann R. 2009. The kinetics of feline leukaemia virus shedding in experimentally infected cats are associated with infection outcome. Vet Microbiol. 133(3):292–296. doi:10.1016/j.vetmic.2008.07.001.

Clarke DE, Servet E, Hendriks W, Thomas DG, Weidgraaf K, Biourge VC. 2010. Effect of kibble size, shape, and additives on plaque in cats. J Vet Dent. 27(2):84–89. doi:10.1177/089875641002700202.

Clarke DE. 2001. Clinical and microbiological effects of oral zinc ascorbate gel in cats. J Vet Dent. 18(4):177–183. doi:10.1177/089875640101800401.

Cockerell GL, Hoover EA, Krakowka S, Olsen RG, Yohn DS. 1976. Lymphocyte mitogen reactivity and enumeration of circulating b- and t-cells during feline leukemia virus infection in the cat. J Natl Cancer Inst. 57(5):1095–1099. doi:10.1093/jnci/57.5.1095.

Dahiya P, Kamal R. 2013. Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. N Am J Med Sci. 5(5):309–315. doi:10.4103/1947-2714.112473.

Day MJ. 2008. Immunotherapy. In: Clinical Immunology of the Dog and Cat. Second Edition. Langford, Bristol, UK. Manson Publishing/The Veterinary Press. p. 391-398.

Day MJ, Dobson JM. 2008. Immune System Neoplasia. In: Clinical Immunology of the Dog and Cat. Second Edition. Langford, Bristol, UK. Manson Publishing/The Veterinary Press. p. 315-330.

Day MJ, Hall EJ. 2008. Immune-Mediated Alimentary Disease. In: Clinical Immunology of the Dog and Cat. Second Edition. Langford, Bristol, UK. Manson Publishing/The Veterinary Press. p. 205-206.

Dawson S, Smyth NR, Bennet M, Gaskell RM, McCracken CM, Brown A, Gaskell CJ. 1991. Effect of primary-stage feline immunodeficiency virus infection on subsequent feline calicivirus vaccination and challenge in cats. AIDS. 1991 Jun 5(6):747-750. doi: 10.1097/00002030-199106000-00016.

Diehl K, Rosychuk RAW. 1993. FELINE GINGIVITIS- STOMATITIS-PHARYNGITIS. Veterinary Clinic North America: Small Animal Practice. 23(1):139–153. doi:10.1016/S0195-5616(93)50009-8.

Dokuzeylul B, Kayar A, Or ME. 2016. Prevalence of systemic disorders in cats with oral lesions. Veterinarni Medicina (Praha). 61(4):219–223. doi:10.17221/8823-VETMED.

Dolieslager SMJ, Riggio MP, Lennon A, Lappin DF, Johnston N, Taylor D, Bennett D. 2011. Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. Vet Microbiol. 148(1):93–98. doi:10.1016/j.vetmic.2010.08.002.

Dolieslager SMJ, Francis D, Bennett D, Graham L, Johnston N, Pasquale M. 2013. Veterinary Immunology and Immunopathology. The influence of oral bacteria on tissue levels of Toll-like receptor and cytokine mRNAs in feline chronic gingivostomatitis and oral health. Vet Immunol Immunopathol. 151(3–4):263–274. doi:10.1016/j.vetimm.2012.11.016.

Dowers KL, Hawley JR, Brewer MM, Morris AK, Radecki S V., Lappin MR. 2010. Association of Bartonella species, feline calicivirus, and feline herpesvirus 1 infection with gingivostomatitis in cats. J Feline Med Surg. 12(4):314–321. doi:10.1016/j.jfms.2009.10.007.

Druet I, Hennet P. 2017. Relationship between Feline calicivirus Load, Oral Lesions, and Outcome in Feline Chronic Gingivostomatitis (Caudal Stomatitis): Retrospective Study in 104 Cats. 4(December):1–7. doi:10.3389/fvets.2017.00209.

de Mari K, Maynard L, Sanquer A, Lebreux B, Eun HM. 2004. Therapeutic Effects of Recombinant Feline Interferon-ω on Feline Leukemia Virus (FeLV)-Infected and FeLV/Feline Immunodeficiency Virus (FIV)-Coinfected Symptomatic Cats. J Vet Intern Med. 18:477-482.

Doménech A, Miró G, Collado VM, Ballesteros N, Sanjosé L, Escolar E, Martin S, Gomez-Lucia E. 2011. Use of recombinant interferon omega in feline retrovirosis: From theory to practice. Vet Immunol Immunopathol. 143(3–4):301–306. doi:10.1016/j.vetimm.2011.06.008.

Farcas N, Lommer MJ, Kass PH, Verstraete FJM. 2014. Dental radiographic findings in cats with chronic gingivostomatitis (2002-2012). J Am Vet Med Assoc. 244(3):339–345. doi:10.2460/javma.244.3.339.

Ferguson DC, Hoenig M. 2018. Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Adrenolytic Drugs. In: Veterinary Pharmacology & Therapeutics. Tenth Edition. Iowa, USA. JohnWiley & Sons, Inc. p. 729-750.

Fernandes M. 2019. Avaliação Retrospetiva da Resposta ao Tratamento Cirúrgico da Gengivo-Estomatite Crónica em Gatos Infetados com o Vírus da Imunodeficiência Felina. [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV - Universidade de Lisboa.

Figueiredo AS, Júnior JPA. 2011. Vírus da leucemia felina: Análise da classificação da infecção, das técnicas de diagnóstico e da eficácia da vacinação com o emprego de técnicas sensíveis de detecção viral. Cienc Rural. 41(11):1952–1959. doi:10.1590/S0103-84782011001100017.

Fisher MA, Borgnakke WS, Taylor GW. 2010. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 19(6):519–526. doi:10.1097/MNH.0b013e32833eda38.

Foley JE. 2007. CALICIVIRUS: ESPECTRO DE LA ENFERMEDAD. Sección I, Capítulo 1. En: Consultas en Medicina Interna Felina – John R. August. Volumen 5. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina. Wolf AM, editores. Inter-Médica Editorial. p. 3-8.

Fricker SP. 1996. Medical uses of gold compounds: Past, Present and Future. Gold Bulletin. 29(2):53–60. doi:10.1007/bf03215464.

Gil S, Leal RO, Duarte A, McGahie D, Sepúlveda N, Siborro I, Cravo J, Cartaxeiro C, Tavares LM. 2013. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. Res Vet Sci. 94(3):753–763. doi:10.1016/j.rvsc.2012.09.025.

Gil S, Leal RO, McGahie D, Sepúlveda N, Duarte A, Niza MMRE, Tavares L. 2014. Oral Recombinant Feline Interferon-Omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: Clinical and laboratory evaluation. Res Vet Sci. 96(1):79–85. doi:10.1016/j.rvsc.2013.11.007.

Gleich S, Hartmann K. 2009. Hematology and serum biochemistry of feline immunodeficiency virus-infected and feline leukemia virus-infected cats. J Vet Intern Med. 23(3):552–558. doi:10.1111/j.1939-1676.2009.0303.x.

Gleich SE, Krieger S, Hartmann K. 2009. Prevalence of feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus among client-owned cats and risk factors for infection in Germany. J Feline Med Surg. 11(12):985–992. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.019.

Gómez-Lucía E, Collado VM, Miró G, Doménech A. 2009. Effect of type-I interferon on retroviruses. Viruses. 1(3):545–573. doi:10.3390/v1030545.

Gómez-Lucía E, Collado VM, Miró G, Martín S, Benítez L, Doménech A. 2019. Follow-up of viral parameters in FeLV-or FIV-naturally infected cats treated orally with low doses of human interferon alpha. Viruses. 11(9). doi:10.3390/v11090845.

Gorman NT, Werner LL. 1986. Immune-mediated diseases of the dog and cat. I. Basic concepts and the systemic immune-mediated diseases. Br Vet J. 142(5):395–402. doi:10.1016/0007-1935(86)90040-0.

Gracis M. 2010. Controlled study using a modified 2x2 cross-over design to compare the efficacy of recombinant feline interferon omega and prednisolone in refractory feline chronic gingivostomatitis. In: *Proceedings of 19th European Congress of Veterinary Dentistry*, Nice, France. 192. https://evdf.org/images/proceedings/2010.pdf.

Gracis, M. 2015. Inflammatory Oral Diseases in Cats. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2015*. [acedido em 2020 Mar 10]. https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7259299&pid=14365&print=1.

Grant CK, Essex M, Gardner MB, Hardy WD. 1980. Natural Feline Leukemia Virus Infection and the Immune Response of Cats of Different Ages. Cancer Res. 40(3):823–829.

Greene JP, Lefebvre SL, Wang M, Yang M, Lund EM, Polzin DJ. 2014. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. J Am Vet Med Assoc. 244(3):320–327. doi:10.2460/javma.244.3.320.

Hardy WD, MacEwen EG, McClelland AJ, Zuckerman EE, Myron M, Essex E. 1976. Biology of Feline Leukemia Virus in the Natural Environment. Cancer Res. 36(February):582–588.

Harley R, Helps CR, Harbour DA, Day MJ, Al HET. 1999. Cytokine mRNA Expression in Lesions in Cats with Chronic Gingivostomatitis. Clin Diagn Lab Immunol. 6(4):471–478.

Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. 2003. Salivary and serum immunoglobulin levels in cats with chronic gingivostomatitis. Vet Rec. 152(5):125–129. doi:10.1136/vr.152.5.125.

Harley R, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. 2011. Immunohistochemical Characterization of Oral Mucosal Lesions in Cats with Chronic Gingivostomatitis. J Comp Pathol. 144(4):239–250. doi:10.1016/j.jcpa.2010.09.173.

Hartmann K. 2011. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. Vet Immunol Immunopathol. 143(3–4):190–201. doi:10.1016/j.vetimm.2011.06.003.

Hartmann K. 2015. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: What does the current literature tell us? J Feline Med Surg. 17(11):925–939. doi:10.1177/1098612X15610676.

Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B, Greene CE, Vidyashankar AN, Jarrett O, Egberink HF. 2007. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. J Feline Med Surg. 9(6):439–445. doi:10.1016/j.jfms.2007.04.003.

Healey KAE, Dawson S, Burrow R, Cripps P, Gaskell CJ, Hart CA, Pinchbeck GL, Radford AD, Gaskell RM. 2007. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. Journal of Feline Medicine and Surgery. 9(5):373–381. doi:10.1016/j.jfms.2007.03.003.

Hennet P. 1997. Chronic Gingivo-Stomatitis in Cats: Long-Term Follow-Up of 30 Cases Treated by Dental Extractions. J. VET. DENT. Vol. 14(1).

Hennet, P. 2014. Feline Chronic Gingivostomatitis. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*. https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7054896&pid=12886&print=1.

Hennet P, Servet E, Soulard Y, Biourge V. 2007. Effect of pellet food size and polyphosphates in preventing calculus accumulation in dogs. J Vet Dent. 24(4):236–239. doi:10.1177/089875640702400405.

Hennet PR, Camy GAL, McGahie DM, Albouy M V. 2011. Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: A randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats. J Feline Med Surg. 13(8):577–587. doi:10.1016/j.jfms.2011.05.012.

Hosie MJ, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Lloret A, Lutz H, et al. 2009. Feline immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 11(7):575–584. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.006.

Hung YP, Yang YP, Wang HC, Liao JW, Hsu WL, Chang CC, Chang SC. 2014. Bovine lactoferrin and piroxicam as an adjunct treatment for lymphocytic-plasmacytic gingivitis stomatitis in cats. Vet J. 202(1):76–82. doi:10.1016/j.tvjl.2014.06.006.

Jaeger GT, Larsen S, Søli N, Moe L. 2006. Double-blind, placebo-controlled trial of the pain-relieving effects of the implantation of gold beads into dogs with hip dysplasia. Vet Rec. 158(21):722–726. doi:10.1136/vr.158.21.722.

Jarret WFH, Crawford EM, Martin WB, Davie F. 1964. Leukemia in the Cat: A Virus-like Particle associated with Leukemia (Lymphosarcoma). *Nature* 202**,** 567–568.

Jennings MW, Lewis JR, Soltero-Rivera MM, Brown DC, Reiter AM. 2015. Effect of tooth extraction on stomatitis in cats: 95 cases (2000–2013). Journal of the American Veterinary Medical Association. 246(6):654–660. doi:10.2460/javma.246.6.654.

Johnston N. 2012. An updated approach to chronic feline gingivitis stomatitis syndrome. Dentistery. Veterinary Practice. 44(July):34–38.

Knowles JO, McArdle F, Dawson S, Carter SD, Gaskell CJ, Gaskell RM. 1991. Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. Veterinary Microbiology. 27:205–219.

Kobayashi S, Sato R, Aoki T, Omoe K, Inanami O, Hankanga C, Yamada Y, Tomizawa N, Yasuda J, Sasaki J. 2007. Effect of bovine lactoferrin on functions of activated feline peripheral blood mononuclear cells during chronic feline immunodeficiency virus infection. J Vet Med Sci. 70(5):429–435. doi:10.1292/jvms.70.429.

Kornya MR, Little SE, Scherk MA, Sears WC, Bienzle D. 2014. Association between oral health status and retrovirus test results in cats. J Am Vet Med Assoc 2014. 245(8):916-922.

Kyles AE, Gregory CR, Craigmill AL. 2000. Comparison of the in vitro antiproliferative effects of five immunosuppressive drugs on lymphocytes in whole blood from cats. Am J Vet Res. 61(8):906–909. doi:10.2460/ajvr.2000.61.906.

Latimer KS, Rakich PM, Purswell BJ, Kircher IM. 1986. Effects of cyclosporin A administration in cats. Vet Immunol Immunopathol. 11(2):161–173. doi:10.1016/0165-2427(86)90095-4.

Leal RO, Gil S, Brito MTV, McGahie D, Niza MMRE, Tavares L. 2013. The use of oral recombinant feline interferon omega in two cats with type II diabetes mellitus and concurrent feline chronic gingivostomatitis syndrome. Ir Vet J. 66(1):2–5. doi:10.1186/2046-0481-66-19.

Leal RO, Gil S, Duarte A, McGahie D, Sepúlveda N, Niza MMRE, Tavares L. 2015. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. Res Vet Sci. 99:87–95. doi:10.1016/j.rvsc.2015.02.008.

Lee DB, Verstraete FJM, Arzi B. 2020. An Update on Feline Chronic Gingivostomatitis. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 50(5):973–982. doi:10.1016/j.cvsm.2020.04.002.

Levy JK, Crawford PC, Tucker SJ. 2017. Performance of 4 Point-of-Care Screening Tests for Feline Leukemia Virus and Feline Immunodeficiency Virus. J Vet Intern Med. 31(2):521–526. doi:10.1111/jvim.14648.

Lewis JR, Tsugawa AJ, Reiter AM, Tzt D. 2007. Use of CO2 Laser as an Adjunctive Treatment for Caudal Stomatitis in a Cat. J Vet Dent. 24 (4):240-249.

Linenberger ML, Abkowitz JL. 1995. Haematological disorders associated with feline retrovirus infections. In: Baillière's Clicinal Haematology. Volume 8, Issue 1. p. 73-101.

Little S, Levy J, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Hosie M, Olah G, Denis KS. 2020. 2020 AAFP Feline Retrovirus Testing and Management Guidelines. J Feline Med Surg. 22(1):5–30. doi:10.1177/1098612X19895940.

Lommer MJ. 2013a. Efficacy of cyclosporine for chronic, refractory stomatitis in cats: A randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical study. J Vet Dent. 30(1):8–17. doi:10.1177/089875641303000101.

Lommer MJ. 2013b. Oral Inflammation in Small Animals. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 43(3):555–571. doi:10.1016/j.cvsm.2013.02.004.

Lommer MJ, Verstraete FJM. 2003. Concurrent oral shedding of feline calicivirus and feline herpesvirus 1 in cats with chronic gingivostomatitis. Oral Microbiol Immunol. 18(2):131–134. doi:10.1034/j.1399-302X.2003.00033.x.

Love DN, Vekselstein R, Collings S. 1990. The Obligate and Facultatively Anaerobic Bacterial Flora of the Normal Feline Gingival Margin. Veterinary Microbiology. 22:267- 275.

Lowe AD, Campbell KL, Graves T. 2008. Glucocorticoids in the cat. Vet Dermatol. 19(6):340–347. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00717.x.

Lutz, H., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Egberink, H., Frymus, T., GruffydJones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Marsilio, F., Pennisi M.G., Radford, A.D., 65 Thiry, E., Truyen, U. & Horzinek, M.C. 2009. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. J Fel Med & Surg. 11(7):565-574.

Mehl ML, Kyles AE, Craigmill AL, Epstein S, Gregory CR. 2003. Disposition of cyclosporine after intravenous and multi-dose oral administration in cats. J Vet Pharmacol Ther. 26(5):349–354. doi:10.1046/j.1365-2885.2003.00496.x.

Mestrinho L., Castejón A., Gordo I., Serrano M., Requicha J., Velásquez I., Niza R. (2015). Estomatologia do Gato. 1ª Edição. CPCH – Companhia Portuguesa Consumer Health, Lda.

Mestrinho L., Rosa R., Oliveira J. 2019. Ensaio clínico sobre a aplicação de um gel muco-gengival no maneio pós-cx de gatos com gengivo-estomatite crónica submetidos a extrações dentárias. In: *9º Encontro de Formação da Ordem dos Médicos Veterinários*, Lisboa, Portugal.

Mestrinho L, Rosa R, Oliveira J. 2019. Ensaio clínico sobre a aplicação de um gel muco-gengival no maneio pós-cirúrgico de gatos com gengivo-estomatite crónica submetidos a extrações dentárias. Comunicações Científicas 9º Encontro de Formação da Ordem dos Médicos Veterinários 2019.

Mestrinho LA, Runhau J, Bragança M, Niza MMRE. 2013. Risk assessment of feline tooth resorption: a Portuguese clinical case control study. J Vet Dent. 30(2):78–83. doi:10.1177/089875641303000202.

Miller C, Boegler K, Carver S, MacMillan M, Bielefeldt-Ohmann H, VandeWoude S. 2017. Pathogenesis of oral FIV infection. PLOS ONE. 12(9):1–24. doi:10.1371/journal.pone.0185138.

Niemiec BA. 2008. Oral Pathology. Topics in Companion Animal Medicine. 23(2):59–71. doi:10.1053/j.tcam.2008.02.002.

Niemiec BA. 2014. Feline & Canine Oral Ulcerative Disease. Today's Veterinary Practice.:44–50.

Niemiec B, Gawor J, Nemec A, Clarke D, McLeod K, Tutt C, Gioso M, Steagall PV, Chandler M, Morgenegg G, et al. 2020. World Small Animal Veterinary Association Global Dental Guidelines. J Small Anim Pract. 61(7):E36–E161. doi:10.1111/jsap.13132.

Niza MMRE, Mestrinho LA, Vilela CL. 2004. Gengivo-estomatite crónica felina - um desafio clínico Feline chronic gingivostomatitis - a clinical challenge. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, *99*(551), 127–135.

Ohe K, Takahashi T, Hara D, Hara M. 2008. Sensitivity of FCV to recombinant feline interferon (rFeIFN). Vet Res Commun. 32(2):167–174. doi:10.1007/s11259-007-9019-5.

Okuda A, Harvey CE. 1992. Etiopathogenesis of feline dental resorptive lesions. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 22(6):1385–1404. doi:10.1016/S0195-5616(92)50133-4. http://dx.doi.org/10.1016/S0195-5616(92)50133-4.

Oliveira J. 2017. Avaliação Retrospetiva do Tratamento de Gengivoestomatite Crónica Felina em 80 Casos Clínicos. [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV - Universidade de Lisboa.

Papich MG. 2018. Immunosuppressive Drugs. In: Veterinary Pharmacology & Therapeutics. Tenth Edition. Iowa, USA. JohnWiley & Sons, Inc. p. 1226-1238.

Pedersen NC. 1992. Inflammatory oral cavity diseases of the cat. Veterinary Clinics North America - Small Animal Practice. 22(6):1323–1345. doi:10.1016/S0195-5616(92)50130-9.

Pedretti E, Passeri B, Amadori M, Isola P, Di Pede P, Telera A, Vescovini R, Quintavalla F, Pistello M. 2005. Low-dose interferon-α treatment for feline immunodeficiency vírus infection. Vet Immunol and Immunopathol. 245-254. doi:10.1016/j.vetimm.2005.08.020.

Pestka S, Krause CD, Walter MR. 2004. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. Immunol Rev. 202:8–32. doi:10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.

Pettersson A, Mannerfelt T. 2003. Prevalence of dental resorptive lesions in Swedish cats. J Vet Dent. 20(3):140–142. doi:10.1177/089875640302000301.

Priosoeryanto BP, Tateyama S, Yamaguchi R, Uchida K. 1995. Antiproliferation and Colony-forming Inhibition Activities of Recombinant Feline Interferon (rFeIFN) on Various Cells in vitro. Short Communications. :67–69.

Quimby JM, Elston T, Hawley J, Brewer M, Miller A, Lappin MR. 2008. Evaluation of the association of Bartonella species, feline herpesvirus 1, feline calicivirus, feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus with chronic feline gingivostomatitis. Journal of Feline Medicine and Surgery. 10:66–72. doi:10.1016/j.jfms.2007.05.007.

Radford AD, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, et al. 2009. Feline calicivirus infection ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 11(7):556–564. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.004.

Ramalho CR. 2019. O Papel da Proteína Amilóide A Sérica como fator de Prognóstico na Gengivoestomatite Crónica no Gato. [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV - Universidade de Lisboa.

Reichart PA, Dürr U -M, Triadan H, Vickendey G. 1984. Periodontal disease in the domestic cat: A histopathologic study. J Periodontal Res. 19(1):67–75. doi:10.1111/j.1600-0765.1984.tb01197.x.

Reiter AM, Johnston N, Anderson JG, Soltero-Rivera MM, Lobprise HB. 2019. Domestic Feline Oral and Dental Diseases. Wiggs's Vet Dent.:439–461. doi:10.1002/9781118816219.ch20.

Reiter AM, Lewis JR, Okuda A. 2005. Update on the etiology of tooth resorption in domestic cats. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 35(4 SPEC. ISS.):913–942. doi:10.1016/j.cvsm.2005.03.006.

Reubel GH, Hoffmann DE, Pedersen NC. 1992. Acute and chronic faucitis of domestic cats. A feline calicivirus-induced disease. Veterinary Clinic North America: Small Animal Practice. 22(6):1347–1360. doi:10.1016/S0195-5616(92)50131-0.

Roberts ES, Vanlare KA, Strehlau G, Peyrou M, Roycroft LM, King S. 2014. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of 6-month daily dosing of an oral formulation of cyclosporine (ATOPICA for cats®) in cats. J Vet Pharmacol Ther. 37(2):161–168. doi:10.1111/jvp.12081.

Robson D. 2003. Review of the pharmacokinetics, interactions and adverse reactions of cyclosporine in people, dogs and cats. The Veterinary Record. 152:739-748.

Rodrigues CVB. 2012. Prevalência de Vírus da Imunodeficiência Felina, Vírus da Leucemia Felina, Calicivírus Felino, Herpesvírus Felino Tipo 1 e Candida spp. em Felinos Errantes e possível associação a Gengivo-Estomatite Crónica Felina e a Doença Respiratória Felina. [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV – Universidade Técnica de Lisboa.

Rodrigues MX, Bicalho RC, Fiani N, Lima SF, Peralta S. 2019. The subgingival microbial community of feline periodontitis and gingivostomatitis: characterization and comparison between diseased and healthy cats. Sci Rep. 9(1):1–10. doi:10.1038/s41598-019-48852-4.

Rolim VM, Pavarini SP, Campos FS, Pignone V, Faraco C, Muccillo M de S, Roehe PM, da Costa FVA, Driemeier D. 2016. Clinical, pathological, immunohistochemical and molecular characterization of feline chronic gingivostomatitis. J Feline Med Surg. 19(4):403–409. doi:10.1177/1098612X16628578.

Rosa R. 2018. O Papel da Alfa-1 Glicoproteína Ácida na Monitorização Clínica da Gengivoestomatite Crónica no Gato: Um Estudo Exploratório. [dissertação de mestrado]. Lisboa: FMV - Universidade de Lisboa.

Roveredo CD. 2018. Tratamento do Complexo-Gengivoestomatite-Faringite Felino com Implantes de Ouro: Estudo Clínico Piloto. [dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; [acedido em 2020 Fev 20].

Shelton GH, Grant CK, Cotter SM, Gardner MB, Hardy WD, Digiacomo RF. 1990. Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: A retrospective study (1968-1988). J Acquir Immune Defic Syndr. 3(6):623–630.

Shelton GH, Mckim KD, Cooley PL, Dice PF, Russell RG, Grant CK. 1989. Feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections in a cat with lymphoma. Am Vet Med Assoc. 194(2):249-252.

Silva AP, Flores M, Mazaro R, Luz F, Silva M, Fighera RA. 2019. Oral lesions and retroviruses in shelter cats. Brazilian Journal of Veterinary Research. 39(July):516–522. doi:10.1590/1678-5150-PVB-5892.

Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BDX, Malik R, Sampietro LR, Robertson S, Scherk M, Taylor P. 2010. ISFM and AAFP consensus guidelines. Long-term use of NSAIDs in cats. J Feline Med Surg. 12(7):521–538. doi:10.1016/j.jfms.2010.05.004.

Stavisky J, Dean RS, Molloy MH. 2017. Prevalence of and risk factors for FIV and FeLV infection in two shelters in the United Kingdom (2011-2012). Vet Rec. 181(17):451. doi:10.1136/vr.103857.

Studer N, Lutz H, Saegerman C, Gönczi E, Meli ML, Boo G, Hartmann K, Hosie MJ, Moestl K, Tasker S, et al. 2019. Pan-European study on the prevalence of the feline leukaemia virus infection - Reported by the european advisory board on cat diseases (ABCD Europe). Viruses. 11(11):1–27. doi:10.3390/v11110993.

Sykes JE, Hartmann K. 2014. Feline Leukemia Virus Infection. In: Canine and Feline Infectious Diseases. Elsevier Inc. p. 224–238.

Tateyama S, Priosoeryanto BP, Yamaguchi R, Uchida K, Ogiwara K, Suchiya AT. 1995. In vitro growth inhibition activities of recombinant feline interferon on all lines derived from canine tumours. Res Vet Sci. 59(3):275–277. doi:10.1016/0034-5288(95)90017-9.

Tenorio PA, Franti CE, Madewell BR, Pedersen NC. 1991. Chronic oral infections of cats and their relationship to persistent oral carriage of feline calici-, immunodeficiency, or leukemia viruses. Vet Immunol Immunopathol. 29:1–14.

Thengchaisri N, Steiner JM, Suchodolski JS, Sattasathuchana P. 2017. Association of gingivitis with dental calculus thickness or dental calculus coverage and subgingival bacteria in feline leukemia virus-and feline immunodeficiency virus-negative cats. Can J Vet Res. 81(1):46–52.

Thiry E, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, Gruffydd-Jones T, Hartmann K, Hosie MJ, Lloret A, et al. 2009. Feline herpesvirus infection ABCD guidelines on prevention and management. J Feline Med Surg. 11(7):547–555. doi:10.1016/j.jfms.2009.05.003.

Thompson RR, Wilcox GE, Clark WT, Jansen KL. 1984. Association of calicivirus infection with chronic gingivitis and pharyngitis in cats. J. small Anim Pract. 25:207–210.

Tilley L. & Smith F. 2008. Gingivoestomatitis y Estomatitis Caudal. Blackwell's la Consulta Veterinaria en 5 Minutos Canina y Felina. 4ª Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina. Inter-Médica Editorial. p. 657.

Tizard IR. 2013. Drugs and Other Agents that Affect the Immune System. In: Veterinary Immunology. 9th Edition. St. Louis, Missouri. Saunders, Elsevier. p. 467-476.

Tizard IR. 2013a. Immune Complexes and III Hypersensitivity. In: Veterinary Immunology. 9th Edition. St. Louis, Missouri. Saunders, Elsevier. p. 355-364.

Tizard IR. 2013b. Systemic Responses to Inflammation. In: Veterinary Immunology. 9th Edition. St. Louis, Missouri. Saunders, Elsevier. p. 52-74.

Tovey, M.G. (2002). Special Review Article: Oromucosal Cytokine Therapy: Mechanism (s) of Action. Clinical and Molecular Hepatology. 8(2), 125-131.

Trautwein G. 1992. Immune mechanisms in the pathogenesis of viral diseases: a review. Vet Microbiol. 33(1–4):19–34. doi:10.1016/0378-1135(92)90032-O.

Trevejo RT, Lefebvre SL, Yang M, Rhoads C, Goldstein G, Lund EM. 2018. Survival analysis to evaluate associations between periodontal disease and the risk of development of chronic azotemic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. J Am Vet Med Assoc. 252(6):710–720. doi:10.2460/javma.252.6.710.

Vapniarsky N, Simpson DL, Arzi B, Taechangam N, Walker NJ, Garrity C, Bulkeley E, Borjesson DL. 2020. Histological, Immunological, and Genetic Analysis of Feline Chronic Gingivostomatitis. Front Vet Sci. 7(June):1–11. doi:10.3389/fvets.2020.00310.

Vercelli A, Raviri G, Cornegliani L. 2006. The use of oral cyclosporin to treat feline dermatoses: A retrospective analysis of 23 cases. Vet Dermatol. 17(3):201–206. doi:10.1111/j.1365-3164.2006.00514.x.

Verstraete F. 1999. Autoevaluación ilustrada en Odontología Veterinaria. 1ª Edición. Madrid. Grass Editorial.

Volk SW, Bohling MW. 2013. Comparative wound healing - Are the small animal veterinarian's clinical patients an improved translational model for human wound healing research? Wound Repair Regen. 21(3):372–381. doi:10.1111/wrr.12049.

Westman ME, Malik R, Norris JM. 2019. Diagnosing feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukaemia virus (FeLV) infection: an update for clinicians. Aust Vet J. 97(3):47–55. doi:10.1111/avj.12781.

Winer JN, Arzi B, Verstraete FJM. 2016. Therapeutic management of feline chronic gingivostomatitis: A systematic review of the literature. Front Vet Sci. 3(JUL). doi:10.3389/fvets.2016.00054.

Wray D, Rees SR, Gibson J, Forsyth A. 2000. The role of allergy in oral mucosal diseases. Q J Med 2000. 93:507–511.

Zainali K, Baas J, Jakobsen T, Danscher G, Soballe K. 2010. Particulate gold as an anti-inflammatory mediator in bone allograft-An animal study. J Biomed Mater Res - Part A. 95(3 A):956–963. doi:10.1002/jbm.a.32928.

VIII – Anexos

Anexo 1 – Inquérito formulado a Médicos Veterinários

AVALIAÇÃO RETROSPETIVA DA RESPOSTA AO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA GENGIVOESTOMATITE CRÓNICA EM GATOS INFETADOS COM O VÍRUS DA LEUCEMIA FELINA

Estimado médico veterinário responsável,

No que diz respeito ao estudo desenvolvido no âmbito do MIMV da Faculdade de Medicina Veterinária – Universidade de Lisboa, venho por este meio solicitar informação adicional de forma a poder completar as informações necessárias. Todos os dados por si fornecidos serão tratados de forma anónima e permanecerão confidenciais, sendo apenas usados no âmbito desta investigação.

1. Qual a idade atual do gato? (caso o animal tenha falecido, indicar: **data** e **causa** da morte, sff)
2. Com que idade foi primeiramente diagnosticada a gengivoestomatite crónica?
3. Qual a data da(s) cirurgia(s) de extração dentária? Indicar sff se foi planeada uma extração total, parcial ou faseada.
4. O animal encontrava-se castrado/esterilizada antes da cirurgia de extração dentária?
5. O gato vive dentro de casa ou tem acesso há rua?
6. Foi resgatado da rua **ou** de uma associação/gatil?
7. Tem contacto com outros gatos?
8. Qual o estatuto FIV/FeLV do gato?
9. Foi alguma vez testado para Calicivírus? Se sim, qual o resultado?
10. O gato fez alguma terapêutica médica para a GECF antes de ser efetuado o tratamento cirúrgico? Se sim, qual? (Indicar sff caso tenha feito maneio médico da GECF com: **analgésicos**, **AINEs**, **ciclosporina**, **gel**, **interferão a ou w**, **corticosteroides**)
11. Caso o gato tenha feito terapêutica com corticosteroides antes da cirurgia de extração dentária, conseguir-me-ia dizer aproximadamente durante quanto tempo o fez? (Indicar sff se foi de **<1 mês**, entre **1-3 meses**, **>3 meses**)
12. O gato melhorou com a cirurgia?
13. Manteve alguns sinais clínicos após a cirurgia? Se sim, quais?
14. Voltou a piorar após a cirurgia? Se sim, após quanto tempo?
15. Foi necessário fazer medicação novamente após a cirurgia? Se sim, que tratamento médico lhe foi fornecido?

Muito obrigada pela sua participação e disponibilidade.

Anexo 2 – Documento de aprovação da CEIE

U LISBOA | UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA
Comissão de Ética para a Investigação e Ensino (CEIE)

Exma. Senhora
Professora Doutora Lisa Mestrinho
Faculdade de Medicina Veterinária

Lisboa, 24 de julho 2020

Assunto: Avaliação projeto de investigação – N/Refª 022/2020

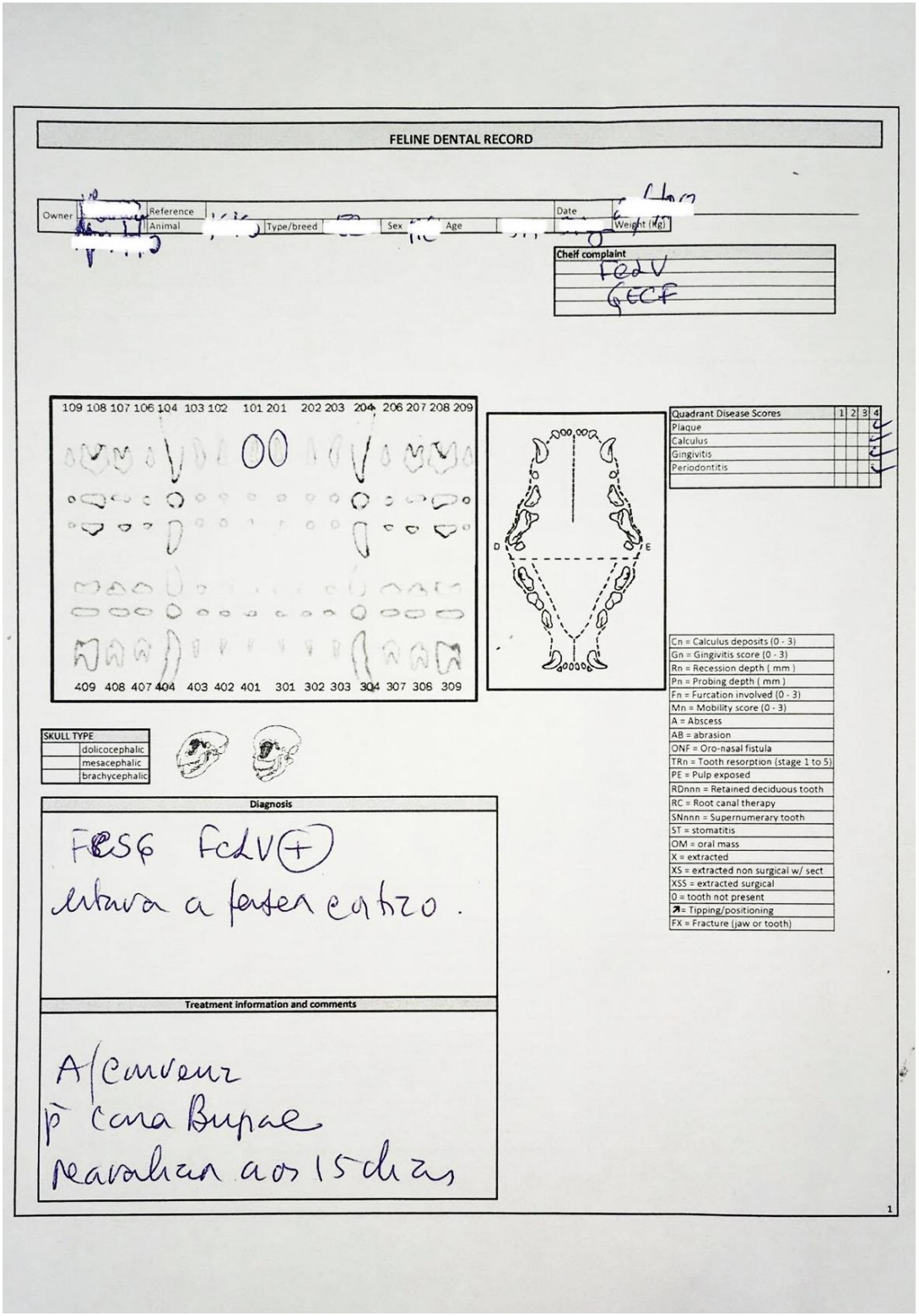
Vimos pela presente informar V.Exa. que a CEIE, após ter avaliado as atividades que envolvem manipulação de animais, no âmbito do projeto de investigação "Avaliação Retrospetiva da Resposta ao Tratamento Cirúrgico da Gengivoestomatite Crónica em Gatos infetados como Vírus da Leucemia Felina" considerou que estão salvaguardados os princípios éticos e de bem-estar animal exigidos pela legislação vigente e pelo código de boas práticas, pelo que aprovou a execução do protocolo experimental nas instalações e serviços da FMV, conforme requerido por V.Exa.

Com os melhores cumprimentos,

Luis Telo da Gama
Presidente da Comissão de Ética para a Investigação e Ensino

Avenida da Universidade Técnica – Pólo Universitário do Alto da Ajuda – 1300-477 – PORTUGAL
☎ (351) 213 652 882

Anexo 3 – Ficha clínica dentária



FELINE DENTAL RECORD

Owner	Reference	Date
	Animal / Type/breed / Sex / Age	Weight (kg)

Chelf complaint

FeLV
GECF

109 108 107 106 104 103 102 101 201 202 203 204 206 207 208 209

409 408 407 404 403 402 401 301 302 303 304 307 308 309

D E

Quadrant Disease Scores	1	2	3	4
Plaque				✓
Calculus				✓
Gingivitis				✓
Periodontitis				✓

Cn = Calculus deposits (0 - 3)
Gn = Gingivitis score (0 - 3)
Rn = Recession depth (mm)
Pn = Probing depth (mm)
Fn = Furcation involved (0 - 3)
Mn = Mobility score (0 - 3)
A = Abscess
AB = abrasion
ONF = Oro-nasal fistula
TRn = Tooth resorption (stage 1 to 5)
PE = Pulp exposed
RDnnn = Retained deciduous tooth
RC = Root canal therapy
SNnnn = Supernumerary tooth
ST = stomatitis
OM = oral mass
X = extracted
XS = extracted non surgical w/ sect
XSS = extracted surgical
0 = tooth not present
↗ = Tipping/positioning
FX = Fracture (jaw or tooth)

SKULL TYPE	
	dolicocephalic
	mesacephalic
	brachycephalic

Diagnosis

FRCSG FeLV (+)
ulcera a fenda cutro.

Treatment information and comments

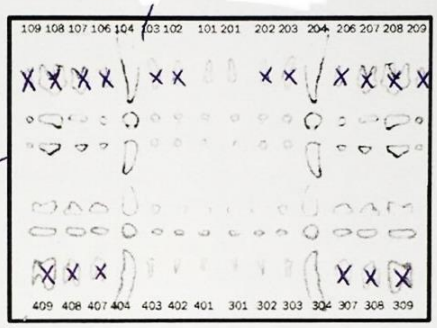
A/ Convenz
p/ Cura Bucal
reavaliar aos 15 dias

1

FELINE DENTAL RECORD

TREATMENT

owner name	animal	Date	Primary clinician	Assistant



performed	periodontics	required
	scaling	
	gingival curetage	
	root planing	
	polishing	
	fluoride foam	
	gengivectomy	
	closed root planing	
	flap	
	splintage	
	bone implant	
	others:	
	extraction	
	root extraction	
	surgical extraction	
	suture	
	monofilament	
	multifilament	
	orthodontics	
	impression	
	stone model	
	passive device	
	active device	
	others	
	endodontics	
	pulpotomy	
	pulpectomy	
	apexification	
	apicectomy	
	WL_____mm	
	Initial file___	
	final file__	
	H file	
	K file	
	dakin solution	
	chorexidine solution	
	sodium cloride	
	cement	
	lateral condensation	
	gutta flow	

performed	prostodontics	required
	amalgam	
	glass ionomer	
	primer	
	bonding	
	dentin pin	
	root pin	
	crown reduction	
	crown impression	
	odontoplasty	
	metal crown	
	porcelain crown	
	zirconium crown	
	osteosynthesis	
	mandibula	
	maxila	
	soft tissue surgery	
	interossous wiring	
	interdental wiring	
	inter-maxillary block	
	suporting muzzle	
	others	

Post operative medications

Post operative recomendations
Re-avaliação após 15 dias
Convenia
Rupay oral

2

Anexo 4 - Sistema de classificação SDAI para avaliar a evolução clínica da GECF. Adaptado de Reiter et al. (2019).

A. Avaliação por parte do proprietário do animal [a].

Appetite	3	Eats only pureed food, or only when hand fed
	2	Eats wet food, cannot eat dry food
	1	Eating wet and dry food, but less than normal amount
	0	Eating normally
Activity level	3	No interest in people or other pets, spends most of time sleeping
	2	Low activity level, but will play occasionally when engaged by people or other pets
	1	Plays spontaneously, but not frequently
	0	Normal activity level (playful and active)
Grooming behavior	3	Will not groom
	2	Grooms occasionally but not at "pre-illness" level
	1	Grooming excessively
	0	Grooming normally
Perceived comfort	0–3	0 being the most comfortable, 3 being most painful

[a] The average of the scores above (total score divided by 4) is entered in the "owner evaluation" box on the initial SDAI (Stomatitis Disease Activity Index) tabulation sheet.

B. Critérios de classificação para preenchimento da tabela do *stomatitis disease activity index* (SDAI).

Owner evaluation	0	Significant improvement
	1	Mild improvement
	2	No change
	3	Worse
Weight	0	Gain >0.5 kg
	1	Gain 0.25–0.5 kg
	2	Gain <0.25 kg
	3	Weight loss
Inflammation (specified areas as graded by clinician)	0	None
	1	Mild
	2	Moderate
	3	Severe

C. Tabela final de classificação SDAI

Stomatitis disease activity index	**0**	**1**	**2**	**3**
Owner evaluation				
Weight (compared to most recent visit)				
Maxillary buccal mucosal inflammation				
Mandibular buccal mucosal inflammation				
Maxillary attached gingiva inflammation				
Mandibular attached gingiva inflammation				
Inflammation lateral to palatoglossal folds				
Molar salivary gland inflammation				
Oropharyngeal inflammation				
Lingual and/or sublingual inflammation				
Total Score (maximum = 30)				